FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année 1966 No. 51

INTERET DE L'ASSOCIATION DEXTROMORAMIDE-DEHYDROBENZPERIDOL DANS L'ANESTHESIE GENERALE CHIRURGICALE

A PROPOS DE 1350 OBSERVATIONS

THESE

présentée pour le DOCTORAT en MEDECINE

par

FONTAINE Brigitte née FORICHON

née à VILLERUPT-Meurthe et Moselle, le 8 mars 1938

Ancienne Externe des Hôpitaux de

Strasbourg

Président: M. J. WARTER, Professeur

1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550020_0006

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année 1966 No. 51

INTERET DE L'ASSOCIATION DEXTROMORAMIDE-DEHYDROBENZPERIDOL DANS L'ANESTHESIE GENERALE CHIRURGICALE

A PROPOS DE 1350 OBSERVATIONS

THESE

présentée pour le DOCTORAT en MEDECINE

par

FONTAINE Brigitte née FORICHON

née à VILLÉRUPT-Meurthe et Moselle, le 8 mars 1938

Ancienne Externe des Hôpitaux de

Strasbourg

Président: M. J. WARTER, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT
Doyens honoraires	CALLOT
	FONTAINE
Assesseur	CALLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie	N . . .
Anatomie Pathologique	LE GAL
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	N.....
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHAMBRON
Clinique Chirurgicale A	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WARTER
Clinique Médicale B	STAHL
Clinique Dermatologique	BASSET
Clinique de Pédiatrie et de Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Clinique Gynécologique et Obstétricale	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N . . .
Bactériologie	MINCK

- PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL -

Clinique Ophtalmologique	BRONNER
Hématologie	MAYER G.
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER Fr.
Maladies Infectieuses	THIODET
Physiologie	MARX
Histologie	MARESCAUX
Pathologie Chirurgicale	SEROR
Gynécologie et obstétrique	GANDAR

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Anatomie	WINCKLER
Biologie Médicale	KARLI
Anatomie Pathologique	BATZENSCHLAGER
Anatomie Normale	KORITKE
Gynécologie et Obstétrique	MULLER P.

- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES -

MM. APROSIO, BOCKEL, BOLLACK, BURGHARD, CHAMBON, DORNER, EBTINGER, FINCKER, GRENIER, HERAN J., ISCH, ISRAEL, JAHN, JUIF, KELLER B., KIENY, KIRN, LAVILLAUREIX, LEVY J-M., MANTZ, PHILIPPE, ROEGEL, SCHAFF, SCHNEEGANS, SCHWARTZ, SCHVINGT, SIBILLY, WARTER P., WEILL J-P., WITZ

- A G R E G E S -

MM. CHAMPY, FRANK, KLOTZ, MARCOUX, MEHL

- AGREGES LIBRES -

MM. BEYER, BUCK, FORSTER, HOLLENDER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, MULLER J.N., VOEGTLIN

- DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE -

M. VEDRINE

-CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE-

MM. MATHIS, MOISE, SINGER, TISSIER, Mme MAYER S.

- SECRETAIRE DE LA FACULTE DE MEDECINE - M. KIEHL G.

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. ARON, BARRE, BENOIT, ROEDERER, ROHMER, SCHMID, VAUCHER, VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

- S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je dédie ce travail :

A MON MARI ET A MES FILLES

A MES PARENTS

en témoignage de mon affection et

de ma reconnaissance filiale.

A MA SOEUR

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS .

A mon Beau-Père

en signe de reconnaissance pour la
bienveillance qu'il m'a toujours
témoignée et pour l'intérêt dont
il a marqué mes premiers pas
dans la carrière d'anesthésiologiste.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.WARTER,

Professeur de Clinique Médicale,

qui nous fait le grand honneur
de présider notre jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de lui
exprimer ici notre vive gratitude
pour l'accueil toujours bienveillant
qu'il nous a réservé et de témoigner
de notre profonde admiration.

Nous lui présentons nos Devoirs
très respectueusement et l'assurons
de notre profond attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé J. SCHWARTZ

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail en nous faisant l'honneur de nous juger.

Monsieur le Professeur Agrégé J.N. MULLER.

En témoignage de reconnaissance pour la bienveillante attention qu'il nous a toujours porté. Nous tenons à lui exprimé ici nos sentiments respectueusement dévoués.

Monsieur Le Professeur Agrégé A. SIBILLY

Que nous remercions ici vivement de la bienveillante sollicitude qu'il nous porte et qui a toujours constitué pour nous un précieux encouragement.

A Monsieur le Médecin-Commandant J.THURIES

Qui nous a confié ce travail, mettant à notre disposition ses observations, sa documentation, ses travaux.-

Qui nous a guidée pas à pas tout au long de cet exposé, avec la plus grande bienveillance, nous prodiguant sans relâche conseils et encouragements et nous faisant profiter de son expérience précieuse de l'anesthésiologie.

Nous le prions d'agréer ici nos sentiments de profonde gratitude.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine

de Strasbourg,

A tous ceux qui guidèrent nos pas dans l'art

difficile de la pratique médicale.

En témoignage de notre

profonde reconnaissance.

" En somme, tout se déroule en cascade,
à partir des excitations sensitives et
de leurs conséquences réflexes.
La maladie post-opératoire, essentiellement
nerveuse et vasomotrice dans son mécanisme
initial, puis successivement sanguine,
endocrinienne et viscérale, peut sécondairement
atteindre chaque organe, chaque tissu en lui
faisant dépasser le seuil de son fonctionnement
normal ou en le bloquant. "

R. LERICHE

Intérêt de l'association dextromoramide - déhydrobenzpéridol dans l'anesthésie générale chirurgicale.

Introduction

Evolution de l'anesthésie générale

L'anesthésie générale chirurgicale apparaît actuellement, selon J. BAUMANN et E. KERN, " comme une intoxication dosée, réglable, progressive, temporaire et réversible sans séquelle, entraînant, outre la perte de la sensibilité, la perte de la conscience et le relâchement musculaire."

Plus récemment, P.HUGUENARD, au congrès de Toronto en 1960 la qualifie d'"ensemble complexe qui doit se subdiviser en éléments d'importance inégale : la narcose, l'analgésie, la protection par stabilisation neuro-végétative, la myorésolution, le contrôle de la circulation, enfin celui de la respiration." Si l'anesthésie moderne tend de plus en plus à agir sur chacune de ces composantes par une pharmacopée variée et choisie, il n'en a pas toujours été ainsi.

I) Anesthésie volatile monodrogue

A son origine, l'anesthésie fut volatile et monodrogue. En 1842, LONG découvre l'éther et quelques années plus tard, MORTON l'introduit en chirurgie.

Détrônée pendant un demi-siècle par le chloroforme, l'anesthésie à l'éther reprit ses droits en 1900 avec OMBREDANNE, qui l'utilise grâce à son appareil ; l'éthérisation resta à la mode après la découverte du circuit-filtre et il continue encore de nos jours à être utilisé par le personnel auxiliaire d'anesthésie

formé à cette méthode.

A la suite des recherches poursuivies par les chimistes et les pharmacologistes pour supprimer certains effets indésirables de l'éther, d'autres anesthésiques gazeux virent le jour, en particulier des anesthésiques halogénés. C'est ainsi qu'en I956, JOHNSTONE introduisit l'halothane en clinique, alors que I960 vit l'apparition du méthoxyflurane découvert et appliqué par Alan Van POZNAK et ARTUSIO.

2) Anesthésie intra-veineuse barbiturique

(type thiopental)

Succédant aux anesthésies générales obtenues à partir d'agents volatils puissants, la narcose intraveineuse barbiturique par le thiopental a pris une place prééminente au lendemain du deuxième conflit mondial. Elle reste, grâce à sa facilité d'administration et à la rapidité de son induction, la forme la plus répandue de l'anesthésie moderne, et celà, après deux décennies d'utilisation.

a) Adjonction des myorésolutifs

L'anesthésie barbiturique a été ensuite améliorée par l'adjonction d'agents myorelaxants, qui permirent de diminuer la posologie des narcotiques avec un relâchement musculaire bien meilleur. C'est l'anesthésie combinée " Thiopental - Curare " dont la réputation n'est plus à faire.

La vaste gamme des agents myorésolutifs mise à notre disposition permet d'adapter le relâchement musculaire à chaque type d'intervention.

b) Adjonction d'agents analgésiques

Devant l'insuffisance de l'analgésie per-opératoire de ces anesthésies, l'on fut conduit à associer aux éléments narcose et relâchement musculaire, un troisième élément fondamental : l'analgésie, qui ressort de la définition même de LITTRE caractérisant l'anesthésie générale par " la suppression de toute sensation".

Ainsi naquit l' " anesthésie balancée ".

D'abord le protoxyde d'azote assura une analgésie suffisante pour de courtes interventions.

Bientôt pour lutter contre la douleur, on adjoignit un analgésique central intra-veineux : la péthidine dès 1949, puis d'autres morphinomimétiques au fur et à mesure de leur découverte et de leur synthèse : la dextromoramide (en 1959 avec SABATHIE), le pectinate de dihydrone, la phénopéridine, le fentanyl tout récemment.

3) Anesthésie potentialisée par les agents neuroplégiques

Avec les progrès de l'anesthésie, les interventions devinrent de plus en plus choquantes ; ce qui conduisit certains anesthésiologistes à souhaiter l'adjonction d'un quatrième élément " la protection par stabilisation neuro-végétative " au complexe " anesthésie générale " déjà établi.

C'est LABORIT et HUGUENARD, en 1954, qui, à partir de leurs travaux sur l'hibernation artificielle, réalisèrent les premières anesthésies potentialisées par des neuroplégiques ;

ces neuroplégiques, dérivés de la phénothiazine, réduisent les réactions dangereuses du système nerveux sympathique devant l'agression chirurgicale.

Ces auteurs employaient :

un analgésique central du type péthidine,

un neuroplégique dérivé de la phénothiazine,

un myorésolutif du type gallamine,

un narcotique.

Grâce à cette neuroplégie, il se fait une déconnexion du système neuro-végétatif, ou mieux du système neuro-endocrinien, permettant une réduction concomitante du narcotique, du myorésolutif, voire de l'analgésique.

Notons toutefois, qu'un surdosage en neuroplégique entraîne des effets secondaires tels qu'hypotension artérielle, tachycardie, hypotonie généralisée post-opératoire.

4) Neuroleptanalgésie.

Puis sont apparus dans l'immense famille des agents psycholeptiques, les neuroleptiques, drogues qui abaissent l'activité du système nerveux central par dépression surtout sous-corticale.

En 1957, J.T. HAYWARD - BUTT, de Natal, propose le terme d' " Ataralgésie ", association d'une ataraxie et d'une analgésie, en réalisant une suppression de la sensation douloureuse par la péthidine, mais aussi des sensations associées à la douleur, d'ordre émotives ou affectives, par la mépazine (PACATAL).

En I958, du CAILAR reprend le même terme pour désigner l'association d'un analgésique (la dextromoramide) à une phénothiazine (le chlorprotixène du TARACTAN).

En I959, au Congrès d'Anesthésiologie français de Lyon, DE CASTRO et MUNDELEER, de Bruxelles, préconisèrent une technique anesthésique sans barbiturique " La Neuroleptanalgésie " Ils entendent par là : " l'état anesthésique créé par l'administration intra-veineuse de drogues neuroleptiques et analgésiques, avec dominante de l'une ou de l'autre de ces deux composantes", la narcose étant supprimée ou réduite seulement à une induction rapide.

Cette technique suscita un vif intérêt auprès de nombreux chercheurs, des dénominations voisines furent créés :

- " Anesthésie sans sommeil "
  (DE CASTRO et MUNDELEER)
- " Anesthésie sans anesthésique "
  (H. LABORIT)
- " Anesthésie sans narcose "
  (du CAILAR)
- " Anesthésie vigile "
  (P. DELIGNE)

Actuellement, on tente de simplifier les combinaisons complexes existantes en codifiant deux types de neuroleptanalgésies :

Le type I avec le R I625 (Halopéridol) comme neuroleptique et le R I406 (Phénopéridine) comme analgésique.
Le type II avec le R 4749 (déhydrobenzpéridol)et le R 4263 (Fentanyl)
Le type I, en raison de la dépression ventilatoire qu'il entraîne et d'un état de conscience qui n'est pas supporté par tous les patients, tend à être supplanté par la neuroleptanalgésie type II. (c.f. E. CIOCATTO - Congrés de Buénos-Aires I963 .)

5) Il se dégage de l'évolution de l'anesthésie générale une opposition fondamentale entre la neuroleptanalgésie et l'anesthésie classique à prédominance narcotique , où l'on demande à un anesthésique volatil ou barbiturique de contrôler les quatre facteurs de l'anesthésie chirurgicale au prix d'un surdosage massif, d'une intoxication, d'une acidose, d'une perturbation grave des métabolismes et en particulier du métabolisme oxydatif intracellulaire. (THURIÈS J. et Coll. I966)

A l'opposé , la neuroleptanalgésie s'applique à " toute technique anesthésique intraveineuse qui laisse de côté les dépresseurs puissants du système nerveux tels que les barbituriques et les anesthésiques volatils, et qui obtient la sédation et la protection neuro-végétative par des neuroleptiques. L'abolition de la douleur par des analgésiques et le relâchement par des curarisants utilisés à la demande ; telle anesthésie sera légère ou profonde selon le type et le temps opératoire soit dans sa composante neuroleptique, soit dans sa composante analgésique. "

DE CASTRO et MUNDELEER poursuivent au-delà leurs constatations : à fortes doses les analgésiques acquièrent des propriétés neuroleptiques et les neuroleptiques abolissent la douleur : d'où " possibilité dès lors de réaliser une neuroleptanalgésie uniquement par une analgésie puissante ou par une neurolepsie poussée ".

6) Avantages et inconvénients

Si l'anesthésie classique ne réalise une anesthésie générale chirurgicale qu'au prix d'un surdosage, l'anesthésie évoluée n'est exempte ni d'inconvénients, voire d'accidents.

a) Les inconvénients

Les butyrophénones développent certains phénomènes extrapyramidaux à type d'hypertonie , de dyskinésie. Parfois, au contraire le tonus musculaire est diminué ; cette hypotonie favorable en cours d'intervention, peut persister au-delà de l'acte opératoire, accompagnée d'asthénie, de fatigabilité, voire de dépression ventilatoire; ces effets de surpolarisation sont difficilement réversibles ; l'état de neuroplégie trouve ici une limite qu'il est préférable de ne pas atteindre.

Certaines techniques de relaxation musculaire doivent préférablement être évitées si un contrôle instrumental ne peut préciser l'origine d'une myorésolution persistante ; les perfusions de suxaméthonium peuvent en effet induire un " dual block ", en particulier avec l'haloanisone ou le chlorprotixène.

Le confort des malades n'est pas toujours évident ;

en neuroleptanalgésie pure, la prémédication est généralement limitée à des drogues anticholinergiques. La conscience intacte du malade à son arrivée en salle d'opération ne facilite pas la tâche de l'anesthésiste.

Les agents analgésiques eux mêmes, à fortes doses, peuvent développer des effets indésirables ; car à l'action dépressive ventilatoire intense s'ajoutent parfois des effets cholinergiques gênants se manifestant par de la bradycardie et surtout une bronchospasticité ; parfois une contracture des muscles de la paroi thoracique empêche leur ampliation normale et l'insufflation.

b) Avantages

Cependant les arguments mis en évidence par les tenants de la neuroleptanalgésie ou de la neuroplégie sont séduisants : les drogues utilisées agissent électivement, elles sont douées d'un index thérapeutique bien supérieur à celui des anesthésiques généraux ; en cas de surdosage certains antidotismes sont spécifiques ; la stabilité cardio-vasculaire est évidente et l'action antichoc souvent remarquable. Enfin les suites post-opératoires apparaîssent très favorables, ce qui peut-être interprété comme une réduction d'intensité de la maladie opératoire.

7) Une proposition intermédiaire : l'anesthésie générale chirurgicale équilibrée dans ses quatres facteurs .

Entre ces deux techniques d'anesthésie, radicalement

opposées à l'origine, les positions s'assouplissent tous les jours. La part faite à l'analgésie dans l'anesthésie balancée est souvent très large, et des agents neuroleptiques, neuroplégiques, sympatholytiques ou ganglioplégiques sont associés lorsqu'au cours d'une anesthésie générale classique le besoin s'en fait sentir.

A l'opposé un appoint narcotique est parfois utilisé en neuroleptanalgésie, qu'on choisit de préférence atoxique (hydroxydione, chloréthiazol, diazépam), mais aussi parfois barbiturique, l'idéal résidant semble-t-il dans l'utilisation du substrat hypnotique qu'est le 4-hydroxybutyrate de sodium (4 - OH).

Pour le praticien anesthésiste l'éventail doit rester très large des techniques utilisables dans une salle d'opération qui n'est pas un laboratoire de physiologie appliquée et par un technicien qui n'est ni un électronicien ni un biologiste exclusif.

La non-dépendance vis à vis des enregistrements polygraphiques est une des premières conditions à cette pratique de l'anesthésie faite isolément.

La possibilité d'instaurer une ventilation artificielle automatique semble par contre indispensable. L'importance de l'acte chirurgical, plus que la technique anesthésique, devrait faire poser l'indication d'un contrôle ventilatoire. En tout cas, une technique qui est par essence apnéisante est loin de représenter un avantage pour la pratique de l'anesthésie routinière.

La part ne sera exclusive pour aucune des composantes de l'anesthésie générale. L'équilibre n'est jamais le même, pas plus que les proportions du mélange neuroleptanalgésique, pas plus que le choix des drogues utilisées, pas plus que les conditions ventilatoires ou circulatoires.

La narcose peut-être obtenue par tous les agents anesthésiques. Mais le but n'est plus une dépression générale des fonctions organiques ; il est atteint lorsque l'effet hypnotique est obtenu. Cependant l'apport narcotique peut rester important dans l'anesthésie métabolique par le 4 - OH.

La relaxation musculaire peut-être obtenue par tous les agents myorésolutifs. Néanmoins, les perfusions de suxaméthonium devront être évitées. Parmi les agents curarimimétiques, la gallamine présente l'avantage de ses effets tachycardisants qui viennent compenser l'effet chronotrope négatif des agents analgésiques ou anesthésiques.

Quant au choix du mélange neuroleptanalgésique, il a été fixé dans les observations ici colligées sur deux agents : la dextromoramide (ou R 875) et le déhydrobenzpéridol (ou R 4749).

Nous reviendrons sur les raisons de ce choix, lors de l'étude pharmacodynamique de ces deux produits. Disons seulement maintenant qu'ils réalisent une association harmonieuse et complémentaire.

Cette association est utilisée de façon complémentaire. Les posologies adoptées, que nous préciserons, s'éloignent sensiblement de celles utilisées en technique neuroleptanalgésique

pure. C'est pourquoi elles évitent la contingence que représente la dépression ventilatoire qu'il faut compenser.

Pour l'anesthésie quotidienne, le progrès réside dans la réduction de toxicité d'une anesthésie barbiturique ou volatile prédominante. Si à cette orientation, s'ajoute le respect d'une ventilation spontanée et efficace, qui reste un facteur de sécurité évident, on peut alors raisonnablement penser que le patient y gagne en sécurité, mais aussi de façon globale, dans une évolution raccourcie de sa maladie opératoire.

Telle est l'optique de ce travail. Nous avons rassemblé I350 observations où un mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol a été utilisé, le plus souvent en complément d'un agent narcotique ou d'un anesthésique général.

Après l'étude pharmacologique de ces deux produits, nous ferons l'étude statistique de ces I350 observations ; enfin nous reprendrons les principaux types d'anesthésies réalisées pour souligner l'intérêt de cette méthode de neuroleptanalgésie complémentaire.

Pharmacologie de la dextromoramide

ou R 875

Pharmacologie de la dextromoramide

Plan

A) Synthèse et structure chimique

B) Classification des analgésiques centraux

C) Pharmacodynamie

I) Action sur le système nerveux central

a) Action analgésique

- définition
- expérimentation animale
- étude chez l'homme

b) Action de sédation centrale

c) Action hypnotique

d) Action sur les centres ventilatoires

- expérimentation animale
- étude chez l'homme

e) Action sur le centre de la toux

f) Action sur le centre thermo-régulateur

g) Action sur le centre vasomoteur bulbaire

h) Action excitatrice

- noyau du moteur oculaire commun
- centre du vomissement
- centre du pneumogastrique

2) Action sur le système neuro-végétatif

- expérimentation animale
- étude chez l'homme

3) Action sur les différents appareils

- cardio-vasculaire
- bronchorespiratoire : action béchique
  compliance pulmonaire
- oeil
- tube digestif
- rein - diurèse
- utérus

D) Métabolisme

E) Toxicité
1) ordre de toxicite
2) intoxication aigüe
3) toxicomanie - accoutumance
4) incidents

F) Synergie - Antagonisme

G) Effet - Forme - Posologie.-

A) Synthèse et structure chimique de la dextromoramide

Synthèse

La dextromoramide est un analgésique synthétisé en 1956 par le belge Paul JANSSEN lors d'une étude systématique sur une série de phényl-Propylamines.

Le nom de PALFIUM fut attribué au R 875 en souvenir de PALFIJN, célèbre médecin belge du XVII ème siècle.

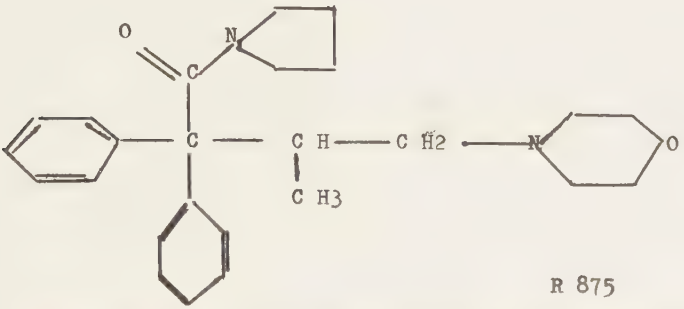
Structure chimique

La dextromoramide est le 2-2- diphényl - 3 méthyl - 4 morpholino butyryl-pyrrolidine, composé dextrogyre.

Il présente les points communs à tous les analgésiques centraux, à savoir :

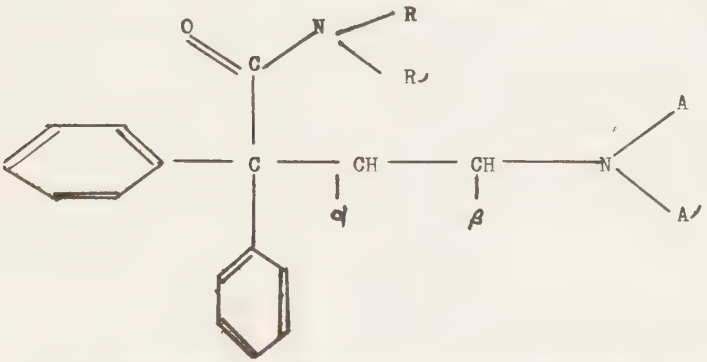
- un atome d'azote tertiaire
- un atome de carbone central dont aucune valence ne fixe d'hydrogène
- un groupe phényl, ou isostérique du phényl, qui est lié à l'atome de carbone central
- un maximum d'activité quand l'atome de carbone central est lié à l'azote par une chaine comportant deux carbones.

On retrouve ces caractéristiques dans la formule chimique de la dextromoramide :

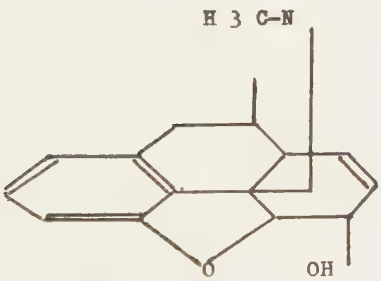


R 875

Formule dérivée de la formule générale des phénylpropylamines :



On comparera la formule du R 875 à celle de la morphine, analgésique type :



B) Classification des analgésiques

Avant d'entreprendre l'étude pharmacodynamique du R 875, nous replacerons celui-ci dans une brève classification des analgésiques centraux principaux, qui sont morphinomimétiques essentiellement.

I) La morphine

alcaloïde de l'opium, isolé en 1805 par SERTÜRNER

et ses nombreux dérivés : héroïne

codéthyline

hydromorphone

2) La codéine

six fois moins analgésique que la morphine

et ses dérivés : dont le pectinate de dihydrone

3) De nombreux analgésiques de synthèse furent crées

- la péthidine, dérivé de la pipéridine en 1939 par EISLEB et SCHAUMANN
- l'amidone dérivée de l'Heptanone
- l'alphaprodine
- la dextromoramide, dérivée des propylamines
- la phénopéridine ou R 1406
- la pirinitramide ou R 3365
- le fentanyl ou R 4263.

C) Pharmacodynamie

Nous mettrons en exergue la qualité du R 875 d'être un analgésique puissant dénué d'action sédative et hypnotique ainsi qu'un profond dépresseur des centres respiratoires.

I) Action sur le système nerveux central

a)L'effet analgésique

I) Définitions

Pour HAZARD, un analgésique est " un médicament symptomatique destiné à abolir la sensation douloureuse sans perte de la conscience ".

DE CASTRO nous dit qu'un agent analgésique est " une drogue qui augmente le seuil de la douleur ".

HUGUENARD définit actuellement l'analgésie comme " la conséquence de la section médicamenteuse ou autre de la voie centripète de la douleur qui emprunte trois trajets :
direct, intrasympathique ou mixte, pour atteindre le thalamus.
On peut considérer l'analgésie comme l'absence de douleur, avec sa composante psychologique d'absence de perception douloureuse.
En fait seuls les morphinomimétiques sont des analgésiques d'action relativement pure ".

2) Expérimentation animale

- Les critères d'activité repose sur

  - la dose équinalgésique ou ED 50

soit la dose effective produisant un prolongement déterminé du temps de réaction à la douleur chez 50 p. Ioo des animaux,

- et l'index thérapeutique ou rapport $\frac{DL\ 50}{ED\ 50}$

où le numérateur représente la dose léthale pour 50 p. Ioo des animaux et le dénominateur la dose équianalgésique.

- Divers tests classiques recherchent l'indifférence à une sensation douloureuse, thermique généralement.

- Le plateau chauffant de EDDY pour la souris et le rat

- La pression, standardisée par vis micrométrique, sur la racine de la queue, méthode de HAFFNER chez la souris.

- La chaleur rayonnante appliquée sur la queue du rat (méthode de AMOUR et SMITH), ou sur la peau du cobaye (méthode de WINDER).

- Les résultats obtenus ont montré l'extrême puissance analgésique du R 875 injecté par voie veineuse, péritonéale, sous-cutanée ou orale au rat , à la souris et au cobaye ; à savoir qu'il est :

5 à I5 fois plus puissant que la méthadone

8 à 35 fois plus puissant que la morphine

I5 à I50 fois plus puissant que la péthidine

- Par leur index thérapeutique, on peut classer les trois analgésiques suivants par ordre de toxicité croissante :

R 875 I

Morphine... 2

Péthidine.. 3

- le temps d'action comparé à la morphine, est en faveur de la dextromoramide :

effet analgésique en dix minutes (alors que la morphine est encore inactive) et le maximum d'effet est entre la dixième et vingtième minute, quelque soit la voie d'introduction et la

dose administrée (avec la morphine le maximum est entre la soixantième et quatre-vingt-dixième minute chez le rat).

-la constance d'action du R 875 parait supétieure à celle de la morphine : moindre proportion d'individus réfractaires.

3) Etude chez l'homme du pouvoir analgésique

- L'emploi du R 875 dans des syndrômes douloureux aigüs (J. CAROLI, R. SOUPAULT I957) ou chroniques (BOUDIN et BARBIZET I958), a souligné l'intérêt de ce produit.

- De nombreux auteurs ont apprécié par la suite la dextromoramide en qualité d'analgésique per-opératoire ;

H. DAVID et P. DELIGNE en I957 l'introduisirent en neurochirurgie; puis le produit vit son champ d'action s'étendre à la chirurgie générale et à toutes les spécialités chirurgicales.

Citons en I957 : M.R. GILLES, L. SERRES, E. SIMON,

en I958 : J. Du CAILAR,

en I959 : SABATHIE

en I964 : J. THURIES,

Mode et lieu d'action

La dextromoramide agit sur le thalamus et le tronc cérébral.

CHAUCHARD et MAZONI ont montré que sous R 875, la douleur perd sa spécificité d'action, son effet reflexe sur le cortex est inversé (diminution des chronaxies corticales lorsqu'un stimulus douloureux est appliqué au lieu d'une augmentation de ces chronaxies) par suite d'une modification de réponse des centres régulateurs réticulaires et thalamiques, l'influx nociceptif n'est plus perçu en tant que douleur.

La dextromoramide a donc une action très spécifique : elle maintient la sensibilité de l'appareil régulateur aux excitations douloureuses, mais en modifie la réponse.

Par ailleurs les voies de la sensibilité superficielle sont totalement respectées.

b) Sédation centrale

Le R 875 n'entraîne pas de sédation centrale comme la morphine ou la péthidine, il n'est pas euphorisant. Parfois au contraire, il provoque un certain degré d'excitation psychique avec logorrhée (P. DELIGNE). On a pu dire de lui qu'il déterminait une " libération de lucicité ".

c) Effet hypnotique

La dextromoramide n'a pas de propriété narcotique. Elle peut provoquer un certain degré d'engourdissement sans effet hypnotique proprement dit. Cet état de somnolence légère se rapproche du sommeil naturel ; il permet sur stimulation légère d'obtenir du malade une collaboration active.

D'ailleurs un fait essentiel demeure : l'absence de retentissement sur l'électroencéphalogramme ou l'électro-cortigramme.

d) Action sur les centres ventilatoires

La dextromoramide déprime les centres ventilatoires bulbaires en diminuant leur sensibilité au gaz carbonique.

I) Etude expérimentale

Le R 875 ralentit la fréquence respiratoire ; ceci s'accompagne d'une augmentation compensatrice de l'amplitude ; puis, pour des doses supérieures, la bradypnée s'intensifie et l'amplitude diminue à son tour ; le phénomène est progressif et peut aller jusqu'à l'apnée.

Dès le début de l'expérimentation sur le R 875, il fut signalé que l'intensité de l'effet dépresseur dépendait des médicaments avec lesquels on l'associait.

M.R. GILLES a montré que des doses, ne provoquant qu'une dépression respiratoire passagère chez le chien non endormi, entrainent chez l'animal anesthésié, à l'éther par exemple, une dépression beaucoup plus marquée.

Dans la dépression respiratoire obtenue chez les chiens trachéotomisés, M. SABATHIE étudia la part revenant en propre au R 875 et celle redevable de l'association à d'autres drogues, en particulier aux barbituriques, thiopental, mébubarbital (1960).

M. SABATHIE nous dit " dès qu'on associe un barbiturique, une bradypnée se manifeste pour une dose relative de PALFIUM beaucoup plus faible, accompagnée au début d'une diminution d'amplitude.

Puis, à mesure que le barbiturique s'élimine, le rythme propre au PALFIUM devient plus visible ".

Il découle, de ces expériences, que la dépression respiratoire

vient de l'association du R 875 à un barbiturique.

2) Chez l'homme, l'administration de dextromoramide entraine une bradypnée, mais à l'inverse de la péthidine et surtout de la morphine, cette bradypnée s'accompagne d'une augmentation compensatrice de l'amplitude, ce qui permet une ventilation-minute spontanée efficace et suffisante tant que la fréquence ventilatoire se maintient au-dessus de IO - I2 mouvements par minute.

En cas de surdosage, la bradypnée s'intensifie et l'amplitude est à son tour diminuée. Une dose trop forte d'emblée entraine par ailleurs une apnée.

On pense que le R 875, comme la péthidine et les opiacés, déprime les centres ventilatoires bulbaires, en diminuant leur sensibilité au gaz carbonique.

L'intensité de la bradypnée dépend :

- de la dose de R 875 injectée,
- des drogues associées, en particulier de la dose et de la chronologie de leurs injections par rapport à celles du R 875,
- de la nature des associations ; les barbituriques majorent le plus la dépression respiratoire du R 875, mais aussi d'autres narcotiques tels l'hydroxydione.

Lorsqu'on utilise la dextromoramide en injection intra-veineuse, c'est la bradypnée qui conditionne la technique d'administration ; les doses doivent être fractionnées par milligramme au début, puis par demi-milligramme ; l'effet d'une réinjection se manifeste sur la ventilation en une à trois minute.

La bradypnée apparait une fois que la " dose seuil " de produit

est atteinte ; à partir de ce moment, la dose utile est déterminée par approche progressive ; l'analgésie de la dextromoramide est effective au stade où la bradypnée est encore largement compensée par l'amplitude.

e) Action sur le centre de la toux

Le centre de la toux est peut-être déprimé car l'action antitussive de la dextromoramide est puissante.

f) Action sur le centre thermorégulateur

L'hypothermie provoquée par l'administration de R 875 chez le rat est dix fois supérieure à celle de la morphine (DE JONGH) Cependant chez l'homme, on n'a pas pu déceler de modifications thermiques.

g) Le centre vasomoteur bulbaire

est préservé. On n'observe aucune hypotension chez l'homme, à condition de prévenir l'hypoventilation, source d'hyppoxie, et par là de pertubations cardio-vasculaires.
Cependant chez le rat éveillé, le R 875 entraine une hypotension artérielle analogue à celle obtenue par des doses équianalgésiques de morphine.

h) L'action excitatrice centrale est limitée

Elle porte essentiellement sur le noyau du moteur oculaire commun : le myosis est constamment observé.

L'action sur le centre du vomissement est discrète, la stimulation est bien inférieure à celle que peut provoquer la péthidine et surtout la morphine.

Le noyau du pneumogastrique est également fort peu touché, lorsqu'une bradycardie s'observe, elle est discrète (" bradycardie camouflée".)

II) Action sur le système neuro-végétatif

I) L'étude expérimentale se fait in vitro sur l'intestin isolé de lapin, in vivo chez la souris et comprend l'étude de

- l'effet mydriatique chez la souris
- l'effet atropine-like évalué par l'inhibition de spasme produit par l'acétylcholine sur l'intestin de lapin, et par le ralentissement du péristaltisme intestinal provoqué par une suspension de charbon chez la souris.

2) Les effets parasympatholytiques trouvés chez l'animal ne se retrouvent pas chez l'homme. Le R 875 n'est pas parasympatholytique. Le myosis serré et parfois une légère bradycardie seraient même en faveur d'une action vagomimétique.

III) Action sur les différents appareils

I) Appareil cardio-vasculaire

Le R 875 n'a pas de retentissement sur le pouls et la pression artérielle en pratique clinique (J. DU GAILAR, P. DELIGNE)

2) Appareil respiratoire

- Les indices d'origine centrale ont déjà été étudiées.
- L'action béchique, antitussive du R 875 est extrémement marquée (P. DELIGNE) elle pourrait résulter :

soit d'une dépression du centre de la toux,

soit d'une action anesthésique locale au niveau de la trachée et des bronches (par dépression des récepteurs d'élongation pulmonaire comme le font les anesthésiques locaux. (J. RIOUX).

Cet effet se traduit par l'excellente tolérance de la sonde d'intubation trachéale en anesthésie : le R 875 supprime les efforts de toux sur le tube endo-trachéal (BUCKING) en anesthésie trop légère. La détubation ne déclenche plus d'efforts de toux. Enfin cet effet protecteur s'étend à la zone pharyngo-laryngée (bonne tolérance de la canule de GUEDEL).

- Action sur la compliance pulmonaire

On a remarqué un effet stimulant sur le reflexe de HERING - BREUER : la compliance pulmonaire est augmentée. Ainsi, une petite hyperpression dans les poumons, par une insufflation légère au ballon d'anesthésie, a valeur de stimulation et entraine une grande inspiration complémentaire. Ce phénomène montre l'intégrité des réponses du pneumogastrique sous R 875 (J. DU CAILAR), et permet d'émettre l'hypothèse selon laquelle la bradypnée du R 875 serait, partiellement du moins, un phénomène périphérique.

D'autre part, en anesthésie trop légère(J. DU CAILAR), on constate une certaine résistance à l'assistance respiratoire des poumons ; le malade ne se laisse pas insuffler. C'est pourquoi il convient de n'utiliser de fortes doses de dextromoramide qu'associées à un narcotique ou des neuroplégiques (P. DELIGNE , Mme VERNETTE - DURAND) de façon à pouvoir contrôler facilement la ventilation, si cela devient nécessaire.

- Enfin, on ne note pas d'action particulière sur les sécrétions trachéo-bronchiques.

3) Au niveau de l'oeil ,l'action myotique n'est pas isolée. On observe parfois un léger strabisme divergent (P. DELIGNE), un nystagmus, des mouvements pendulaires

(signes que l'on pourrait rapprocher de ceux observés à un stade très léger d'anesthésie chirurgicale.)

La tension oculaire est légèrement abaissée.

4) Tube digestif

La dextromoramide semble dénuée d'action sur la fibre musculaire lisse et sur les sécrétions digestives.

5) Rein et diurèse

Expérimentalement, le R 875 inhibe la diurèse mais moins que la morphine.

En pratique clinique, il n'a pas d'effet sur l'appareil urinaire.

6) Utérus

Le R 875 passe la barrière placentaire.

D) **Métabolisme**

M. ATTISSO a étudié la fixation chez le rat de la dextromoramide.

Elle s'accumule au niveau du foie, du rein, et du cerveau, essentiellement (avec prédominance au niveau du foie, par effet de masse).

Le coeur, la rate et le poumon ne fixent pas le R 875.

On pense qu'il est détoxifié par le foie.

E) Toxicité

La dextromoramide est deux fois moins toxique que la morphine :

- index thérapeutique de la morphine : Io à 95
- index thérapeutique de la dextromoramide : I5 à 225
- index thérapeutique de péthidine : 8 à 35

Les analgésiques fondamentaux peuvent être classés par ordre de toxicité croissante en fonction de leur index thérapeutique, comme il a été rapporté plus haut (Le R 875 est le moins toxique)

Les accidents d'intoxication aigüe existent. Une dose trop forte d'emblée, ou une dose normale chez un sujet sensible (nourrisson, vieillard)provoquent l'apnée.

La toxicomanie est également possible avec la dextromoramide. Mais l'accoutumance est lente à apparaître et de ce fait elle est rare.

Expérimentalement, après un mois de la dextromoramide, on constate une perte du pouvoir analgésique de Io à 2o p. Ioo, alors qu'après dix jours de morphine, la perte du pouvoir analgésique est totale à Ioo p. Ioo . Cette accoutumance tardive n'empêche pas par ailleurs l'apparition d'une toxicomanie.

Des effets sécondaires peuvent s'observer après injection de dextromoramide, sous forme de malaises désagréables, de sensation d'instabilité ébrieuse avec vertiges et état lipothymique. Les nausées et vomissements sont rares et passagers (L. SERRE a constaté cependant un effet nettement émetisant au réveil). L'effet émetisant ne s'observe parfois qu'au réveil ; P. DELIGNE en a conclu qu'il était lié à une hypoventilation non compensée. Cet effet émétisant peut être atténué ou supprimé par l'association de neuroleptique.

F) Synergie - Antagonisme

I) Synergie

L'expérimentation chez le lapin (M. HEROLD) a mis en évidence une potentialisation marquée du R 875 avec le thiopental, l'hydroxydione, le chlorprotixène, produits sans action analgésique par eux - mêmes.

D.K. DE JONGH, chez la souris, a montré que le R 875 potentialise beaucoup plus le thiopental que ne le font la morphine ou la péthidine.

Le chloréthiazol et le méprobamate par contre, n'augmente pas l'analgésie du R 875.

Le protoxyde d'azote, employé à faible concentration avec le R 875, voit son action majorée (T. ASSAF).

2) Antagonisme

Les analeptiques centraux et les neurostimulants ne sont pas des antagonistes vrais pour le R 875 et sont à rejeter en raison des dépressions respiratoires secondaires qu'ils entrainent.

En revanche, il est des " antagonistes vrais " du R 875, il s'agit :

- du tartrate de Levallorphan
  (LORFAN)
- du di-amino-phényl-thiazol
  (DAPTAZOLE)
- de la N - allyl -nor - morphine
  (NALORPHINE)

Ce dernier produit, introduit en France, réalise à l'égard de

la dextromoramide un antagonisme remarquable, puissant, constant, absolu et immédiat.

M. SABATHIE a établi chez l'homme pour la N -allyl-nor-morphine que le cinquième, en poids de la quantité de R 875 responsable des troubles, antagonise l'action respiratoire.

Des doses supérieurs réalisent un antagonisme total, à la fois contre la dépression ventilatoire, mais encore contre l'action analgésique de la dextromoramide.

G) Effet - Forme - Posologie

I) L'effet dépend de la voie d'administration.

Par voie sous-cutanée et intramusculaire, l'effet analgésique se fait respectivement en 20 et Io minutes (au lieu de 8o et 45 minutes pour la morphine .)

Le maximum d'effet s'étale de la dixième à la vingtième minute.

Il faut souligner la constance très nette des effets analgésiques ainsi que leur durée prolongée : 4 à 6 heures.

La dextromoramide a donc une action rapide, puissante, constante et prolongée.

Par voie intraveineuse, à doses fractionnées,elle agit après un temps de latence de une à trois minutes.

2) La forme

C'est un stupéfiant inscrit au tableau B.

Il se présente :

- per os, en comprimés à 5 mg. ou en ampoules;
- injectable, en ampoules dosées à 5 mg.

Signalons une incompatibilité chimique avec :

- le gardénal,
- le thiopental.

3) Posologie

- Employée en injections intraveineuse fractionnées (de I/2 à I mg.) la dextromoramide est une substance à seuil.

L'effet analgésique n'est pas proportionnel à la dose, il est atteint à partir d'une certaine posologie, d'un certain seuil, variable avec les individus. Une fois ce seuil atteint, une réinjection de un demi-milligramme agit presque immédiatement.

- En injection sous-cutanée ou intra-musculaire , on peut donner chez l'adulte 5 à Io mg. en une fois.

La dose maxima par 24 heures est de 5o à 6o mg.

Les doses équianalgésiques par rapport aux autres stupéfiants sont les suivantes :

5 mg. de dextromoramide - Ioo mg. de péthidine - I2,5 mg. de morphine.

ETUDE COMPARATIVE SYNOPTIQUE

PHARMACOLOGIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

DES OPIACES ET SUBSTITUTS FONDAMENTAUX :

- MORPHINE
- PETHIDINE
- DEXTROMORAMIDE

(extrait du Manuel d'Anesthésiologie du

Médecin Commandant J. THURIES - 1963)

	Morphine	péthidine	Dextromoramide
S.N.C. Cortex Analgésie Activité	I	I/5 à I/2	8 à 35
Dose équianalgésique IM - S/C	I2,5 mg	Ioo mg	3,5 à 5 mg(seuil)
Elévation du seuil des perceptions douloureuses	I5 mg ↗ de 7I % en 6o mn	I25 mg ↗ de 5o % en 45 mn	
Effet	I.V. en 20 mn I.M. en 45 mn S.C. en I-Ih I/2	I.M. en Io-2o minutes	constance d'action : I.M. enIo' S.C. en2o'
Durée effet	4 h	2 h	4 à 6 h
- Sédation Générale	marquée : IV en 5' IM en 5o' SC en 30' euphorie ++	modérée inconstant 8I% amnésie ++ euphorie	"libération de lucidité",ni sédatif ni euphorisant Pfs:exc.psychique logorrhée
- Propriétés Hypnotiques	assoupissement par ↘ des excit. sensorielles	assoupissement 5o %	engourdissement
Diencéphale Glycémie Diurèse centre thermorégulateur M.B.	↗ effet antidiu.net déprimé →hypothermie ↘	effet antidiur. mineur ↘	pas d'effet hypothermie exp. pas chez l'homme
BULBE Centres ventilatoires	dépression +++ bradypnée +++ pas d'↗amplitude ↘ sensibilité CO2	dépression ++ bradypnée ++ (pause expir.) légère ↗amplit. ↘sensibilité CO2	dépression + ↗ apnée ↗ amplitude ↘ sensibilité CO2
C. Toux	dépression ++	±	pouvoir antitussique puissant
C. vomissement	stimulé +++ puis déprimé	stimulé ++	stimulé +
C. vagal	faibles doses → tachycardie (2 à Io) fortes doses : bradycardie	légère tachycardie	bradycardie discrète camouflée
C. vaso-moteur	déprimé -vasodilat.périph. Hypot.A.(posturale) Vasoconstr. splanchnique	vasodilatation faible légère hypoTA	Hypotension expérimentale

	morphine	péthidine	dextromoramide
Moelle réflexe spin. L.C.R.	stimulés en gén. pression ↗(3 à 4%)	pression ↗	
S.N.V.	vagomimétique par action anticholinestérasique	faiblement vagolytique anticholinerg. histaminergique	vagomimétique ? (myosis - bradycardie)
Effets périphér. oeil	myosis	négligeable	myosis tension ocul. ↘
coeur	fortes doses : dépression myocarde - favorise arythmies cyclo	effet quinidinique prévient troubles cyclo	
muscles lisses	spasmogène	spasmolytique	pas d'action
Appareil ventilatoire	bronchoconstriction (et broncho-plégie)	bronchodilatation	effet stimulant sur réflexe HERING-BREUER
Tube digestif	hypertonie spastique de l'estomac au côlon → constipation	spasmolytique sauf duodénum et jéjunum	
Sphincters : pylore	hypertonie → retard ev.gastr.		
Oddi	hypertonie	hypertonie	
anal	hypertonie		
Appareil urinaire : m. lisses	spasme sphincter vessie - hypertonie m.vésicale	Rétention d'urines	pas d'effets
sécrétion	oligurie - effet antidiurétique central - vasoconstrict. rénale		
Tonus muscul.	↘ faible	↘ très faible	
Utérus contractonus	↘ ↗	ne ralentit pas travail	
placenta (lait)	passage passage	passage	passage

	Morphine	Péthidine	Dextromoramide
Glandes sudoripares	↗ sueurs		
Foie	↘ fonction		
Sang Equil.ac-base Glycémie O2	Acidose hyperglycémie ↘ pouvoir oxyphorique		
Métabolisme	90% détoxifiés foie	~75 - 80 % → urines	foie probable
Effets secondaires nausées vomissements	+++	++ idiosyncrasie: pâleurs, sueurs syncope	+ malaise, vertiges, lipothymie
Surdosage	phénomène de dépression	phénomène d'excitation	
Accoutumance	oui forte	oui	oui faible
TOXICITE Index thérap.	Io à 95	2 à I2	I5 à 225
toxic.croiss.	2	3	I
gourvernabilité clinique	moyenne	bonne	peu gouvernable (seuil)
Antagonisme (N-allyl-normorphine)	efficace	moins sûr et moins constant	puissant, constant, absolu, immédiat P.N. 5 -I $\frac{P}{N} = \frac{5}{I}$ en mg

CONCLUSION

Analgésique puissant, de faible toxicité, d'un maniement peranesthésique facile, le R 875 a une place de choix dans le complexe de l'anesthésie générale moderne.

La puissante dépression respiratoire qu'il entraine, outre le fait qu'elle permet l'adaptation facile à une prothèse respiratoire, se voit équilibrée par l'existence d'une bradypnée respiratoire compensée par une augmentation de l'amplitude aux doses usuelles, ainsi que par la présence d'un antidote efficace : la N. allyl-normorphine.

Le R 875 a le grand intérêt encore d'avoir un effet antireflexe " laryngo-trachéo-bronchique ".

Cependant il n'entraîne pas de stabilisation neuro-végétative, ni de sédation psychique, et il n'exclut pas toujours d'éventuels vomissements post-opératoires.

C'est dire l'intérêt qui existe à l'associer à un neuroleptique tel le R 4749, à l'étude duquel nous allons nous attacher à présent.

Pharmacologie du

R 4749

ou Déhydrobenzpéridol

Pharmacologie du R 4749

Plan

A) Définitions
- Neuroleptique
- Neuroplégique
- Neurolepsie
- Ataraxie
- Substance réticulée

- Propriétés générales des neuroleptiques

B) Classification des
- Psychotropes
- Neuroleptiques
  - Réserpine et dérivés
  - Phénothiazine
  - Butyrophènone

C) Structure chimique

D) Pharmacodynamie

I) Action sur le système nerveux central

a) Action sédative centrale
- Expérimentation animale
- Etude chez l'homme

b) Action narcotique

c) Action sur le centre du vomissement

d) Action analgésique

e) Action sur le centre thermorégulateur

f) Action sur les centres respiratoires

g) Action sur les centres vasomoteurs.

II) Action sur le système neurovégétatif

III) Actions périphériques sur les appareils

a) Action antichoc

b) Action sur l'appareil cardiovasculaire

c) Action sur l'appareil respiratoire

d) Action sur l'appareil digestif

e) Action sur l'appareil urinaire

f) Action sur l'oeil

g) Action sur le liquide céphalorachidien

E) Métabolisme

F) Toxicité - Effets secondaires - Surdosage

G) Synergie - Antagonisme

H) Effet - Forme - Posologie.

Le déhydrobenzpéridol ou R 4749, qui appartient au groupe des butyrophénones, vient de s'ajouter récemment à la gamme des agents neuroleptiques dont J. DELAY en 1957 laissait entrevoir déjà le grand avenir.

Avant d'aborder l'étude chimique, puis la pharmacodynamie elle-même du R 4749, nous montrerons la place qu'occupe ce produit dans la classification de J. DELAY. Nous préciserons quelques notions de terminologie et nous énoncerons les propriétés essentielles des substances neuroleptiques.

A) Définitions et propriétés majeures

Agents neuroleptiques, agents neuroplégiques sont des mots sur lesquels nous reviendrons maintes fois. Il n'est sans doute pas inutile de rappeler les définitions qu'en donnent certains auteurs très qualifiés.

- J. DELAY nous donne des substances neuroleptiques la définition clinique suivante :

" Ce sont des drogues susceptibles, chez l'homme, de provoquer elles-mêmes, à côté d'une réduction des tensions émotionnelles, en plus de l'induction d'un état d'indifférence ou de neutralité affective, un certain nombre de syndrômes neurologiques caractérisés, comportant une diminution de l'initiation psychomotrice, des états pseudoparkinsoniens caractérisés ou des états hystéroïdes avec suggestibilité psychomotrice et crises hyperkinétiques ".

Ces syndrômes sont d'ailleurs fortement en faveur d'une action sous-corticale des neuroleptiques.

- DE CASTRO nous dit qu'une substance neuroleptique est " une drogue qui abaisse l'activité du système nerveux central par dépression surtout sous-corticale."

- Comment différencier un agent neuroleptique d'un agent neuroplégique ?

Par neuroleptique il faut entendre un mécanisme d'action prédominant au niveau de la substance réticulée, avec moins de prédominance périphérique.

P. DELIGNE : " Que veut-dire neuroleptique ?

Neurolepsie = je saisis, je prends, et " plégie " vient de " je frappe ". Donc il y a dans " plégie " la notion de quelque chose qui est brutal et soudain, mais qui a des effets certainement plus marqués et plus longs ".

" Le terme " neuroleptique " a été utilisé par DELAY et DENICKER, pour désigner des substances qu'on a d'abord créées dans l'idée d' hibernation et de déconnection, selon LABORIT, ou dans un but d'inhibition totale du système nerveux (narcobiose de DECOURT), mais qui en fait sont surtout des substances sédatives de l'activité nerveuse ".

- DE CASTRO et MUNDELEER caractérisent la neurolepsie comme " un syndrôme clinique résultant de l'application d'une drogue neuroleptique provoquant sur le plan psychique une indifférence, un véritable désintéressement, un état de " minéralisation " au sens psychiatrique du terme ; d'autre part sur le plan neurologique, ces drogues agissent de façon prépondérante sur les centre neuro-végétatifs ; neuroplégie avec vasoplégie) ou sur le système

extrapyramidal (catatonie) ".

- L'ataraxie est la tranquillisation ou l'indifférence obtenue sans perte de connaissance, par une dépression des liaisons réticulo-corticales.

- HUGUENARD définit ainsi la Neuroplégie :

" Est réputée neuroplégique toute substance ayant une action étendue sur les différentes fonctions nerveuses centrales et périphériques. En pratique, les différents effets d'une telle drogue s'exercent sur la substance réticulée du tronc cérébral et masquent toutes les autres. La neuroplégie ne peut-être complète aux doses cliniques, même élevées."

- Le même auteur dit encore " Les neuroplégiques sont des drogues qui favorisent la rentrée cellulaire du potassium, qui rendent le bilan potassique positif. Ceci va de pair avec une augmentation de la polarisation membranaire (d'où leur qualification de " sur-polarisants " ou " repolarisants "). Parallèlement se fait une accumulation d'énergie potentielle intra-cellulaire, une relaxation portant à des degrés divers sur les cellules de l'organisme, cellules des fibres lisses intestinales et vasculaires. Ceci provoque la vasoplégie, source d'hypotension posturale, d'augmentation de la thermolyse donc d'hypothermie.

- Tout neuroleptique a un point d'impact capital :
la substance réticulée.

Nous reprendrons les termes de F. BREMER pour la définir et la bien comprendre " il est démontré qu'il existe dans les formations réticulaire du tronc cérébral qui s'échelonnent de la région bulbo-pontine au

mésencéphale et s'étendent aux noyaux du thalamus, un appareil de dynamogénèse diffuse du diencéphale et de l'écorce cérébrale, exquisement sensible aux variations du milieu intérieur et à celles du milieu ambiant et ajustant à tout instant, par des influx ascendants, la réactivité du cerveau qui est la condition physiologique immédiate de la conscience."

Propriétés générales des agents neuroleptiques

Les substances neuroleptiques possèdent les propriétés générales suivantes qui font leur intérêt dans le domaine de la psychiatrie, mais aussi de l'anesthésie.

- une action sédative puissante, sans effet narcotique vrai, qui plonge le malade dans un état d'indifférence psychique, d'ataraxie.

- un effet de catalepsie, d'hypomotilité avec réduction de l'agitation, de l' agressivité.

N.B. ces deux propriétés concourent à un état dit de " minéralisation "

- une action réductrice sur les psychoses

- une qualité antiémétique puissante

- une potentialisation des barbituriques et analgésiques centraux

- un léger antagonisme des dépressions respiratoires morphiniques.

Cependant ils présentent à des degrés divers des effets secondaires végétatifs, extrapyramidaux, cataleptiques défavorables.

B) Classification des Neuroleptiques

I) D'après la classification clinique de DELAY et DENIKER, on distinguera dans le groupe des PSYCHOTROPES :

- Les PSYCHO-ANALEPTIQUES ou stimulants psychiques groupant les Noo-analeptiques (stimulants de la vigilance)
les Thymo-analeptiques (stimulants de l'humeur)
les Psycho-toniques (autres stimulants psychiques)
- Les PSYCHO-DYSLEPTIQUES ou perturbateurs psychiques groupant les hallucinogènes ou dépersonnalisants
- et les PSYCHOLEPTIQUES ou sédatifs psychiques qui nous intéresserons plus particulièrement puisque outre les Hypnotiques ou Nooleptiques,
et les Tranquillisants, ils groupent également les Neuroleptiques.

II) Parmi les NEUROLEPTIQUES ou THYMO-LEPTIQUES décrits à l'heure actuelle, on peut considérer trois grandes classes de substances au point de vue chimique.

a) En premier lieu, se trouvent la Réserpine et ses dérivés de structure voisine,

b) Ensuite vient la vaste famille des dérivés de la phénothiazine.

Introduits dans la thérapeutique pour leur activité antihistaminique, ils furent bientôt recherchés par leurs qualités sédatives (prométhazine) antiparkinsoniennes, antiémétiques ou antinaupathiques.

Ils comprennent :

I°) Les dérivés à chaine latérale aliphatique

(diméthylaminopropyl)

dont le type est la chlorpromazine ou encore la prométhazine, l'acépromazine, la lévomépromazine,

2°) Les dérivés à chaine latérale piperazinyl

dont le type est la prochlorpérazine.

3°) Les dérivés à chaine latérale pipéridyl

dont le type est la thioridazine MELLERIL.

4°) Les dérivés de la thio-phenyl-pyridylamine

dont le type est le prothipendyl DOMINAL.

5°) Les dérivés du thioxanthène

dont le type est le chlorprothixène

c) Le troisième groupe comprend les dérivés de la

4 - fluorobutyrophénone

- l'halopéridol commercialisé sous le nom de	HALOPERIDOL R I625
- fluanisone (Haloanisone)	SEDALANDE R 2028
- anisopéridone	R I647
- tripéridol	R 2498
- méthylpéridine	R 2963
- dipiperon	R 3345
- déhydrobenzpéridol ou dropéridol	R 4749
- méthylpéridol	R I658

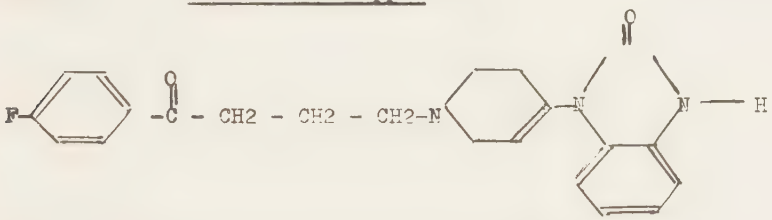
C) Structure chimique

Le déhydrobenzpéridol synthétisé et étudié pharmacologiquement à BEERSE (Belgique) par C. JANSSEN, est un neuroleptique appartenant au groupe chimique des butyrophénones.

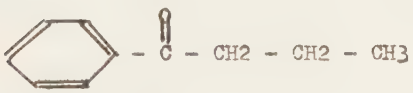
C'est le

I-(3-(4-fluorobenzyl)-propyl)-4-(2-oxo-I-benzimidazolinyl)I,2,3,6-tétrahydropyridine)

dont voici la formule développée :



Nous rappelerons le radical du butyrophénone ,



- A la même série des butyrophénones appartiennent -

Le R I625 ou Halopéridol,

Le R 2028 ou Haloanisone,

Le R I658 ou Méthylpéridol.

D) Pharmacodynamie

Neuroleptique puissant, le R 4749 induit une forte sédation psychomotrice, une grande stabilité cardio-vasculaire; il possède un remarquable effet antichoc et antiémétique; sans effet analgésique propre, il protège efficacement contre la dépression respiratoire des analgésiques.

I) Action sur le système nerveux central

a) Sédation centrale

C'est un sédatif puissant et un tranquilisant. Il n'a pas d'action corticale directe. Son activité est essentiellement sous-corticale. C'est ce que nous montre l'expérimentation animale et la clinique.

I°) Expérimentation animale

- Chez le chimpanzé et le gorille on observe une sédation psychomotrice importante.
- Dans le test de l' " open field ", il y a inhibition de l'activité exploratrice du rat.
- Pour la perte du réflexe conditionné d'évitement d'un choc électrique chez des chiens et des rats placés dans " la boite à gants ", il suffit d'une dose efficace de o,o3 mg par kilo de poids corporel de R 4749, injectée par voie sous cutanée.

C'est dire que le déhydrobenzpéridol se montre quinze fois plus actif que l'halopéridol et cinquante à cent fois plus actif que la chlorpromazine.

- Dans le test de prise de nourriture, la dose efficace 5o (D.E. 5o) est o,2 mg par kilo alors qu'elle est de 2,5 mg par kilo pour la chlorpromazine.
- Au " rotarod ", le R 4749 entraîne une altération de la coordination motrice chez le rat.

- De plus, à dose élevée chez le rat et la souris, il provoque la catalepsie comme tous les neuroleptiques.

2°) Les essais cliniques entrepris chez l'homme, confirment les résultats obtenus chez l'animal.

- Si l'on injecte le R 4749 à dose modérée à un individu, soit à raison de o,5 à I mg par kilo de poids corporel, en perfusion lente ou en injections veineuses fractionnées, on observe des effets neuroleptiques voisins de ceux obtenus avec l'halopéridol, le méthylpéridol ou l'haloanisone.

Le comportement du sujet est modifié : son tonus psychique et moteur est déprimé, son sens de l'équilibre et de la coordination est perturbé. Dans une ambiance calme, l'individu ferme les yeux, s'assoupit doucement, bâille. Ses mouvements deviennent lents et incertains, mais conservent une orientation normale; il répond avec lenteur et indifférence. Cependant il réagit au moindre bruit.

Ses réflexes cutanées persistent et sont en général exagérés.

- A dose forte, le déhydrobenzpéridol peut engendrer un syndrôme extrapyramidal, dit akinéto-hypertonique, avec tremblements et mouvements athétosiques, fugaces et peu gênants (à la différence de ceux provoqués par l'halopéridol).

- Le déhydrobenzpéridol déprime aussi le tonus musculaire.

Cette passivité motrice associée à l'indifférence psychique crée un état particulier dit de " minéralisation ".

Le R 4749 prévient en partie les raideurs musculaires provoquées par le fentanyl (rigidité de la cage thoracique, contracture).

Des études électroencéphalographiques ont été faites sous perfusions et sous injections veineuses fractionnées, avec des doses moyennes de R4749 n'excédant pas I,5 mg par kilo de poids corporel; elles ont apporté les résultats suivants :

- effets sur l'E.E.G. :

. En premier lieu, on observe une libération de l'alpha, qui apparaît plus ample, plus continu.

. Soit après cette phase de transition, soit d'emblée, on observe des signes de fléchissement vigile avec une disparition de l'alpha et l'établissement de petites ondes lentes. Cependant au moindre bruit, le malade se réveille.

. Plus rarement apparaissent des éléments de sommeil léger (ondes lentes delta) mais existe toujours l'éveil instantané lors de stimulations.

- Effets de relaxation

. Les artefacts oculaires disparaissent d'une façon constante après un temps de latence plus ou moins long.

. De même, mais à doses de 4o à 5o mg de R 4749, on arrive plus tardivement à éliminer complètement de l'électroencéphalogramme les artéfacts musculaires.

- Le tremblement

peut disparaître précocement, ou bien il est seulement atténué et se reproduit facilement.

- Effets sur l'état de conscience et l'intégration perceptive.

Le sommeil n'est pas ressenti subjectivement. Mais chez tous les sujets, il existe une perturbation du temps de réaction (mesuré par la réponse motrice à un signal lumineux codé).

- Une susceptibilité individuelle existe qui modifie la latence de ces différents effets :
avec 20 mg du produit, elle est généralement inférieure à trois minutes ; les effets régressent vers la septième, huitième minute.

- La voie d'administration modifiera la rapidité d'action du R 4749, mais non sa puissance; nous venons de voir l'action par voie intra-veineuse.

. 5o mg par voie intra-musculaire provoque une forte minéralisation après dix minutes, maximum à la quinzième minute.

. Per os la sédation se fait en I5 minutes chez le jeune, en 25 minutes chez le sujet âgé.

b) Effet narcotique

Il est bien reconnu, et les travaus de MUNDELEER P. et DE CASTRO J. l'on établi en premier, que le déhydrobenzpéridol n'est pas un narcotique.
Cependant il potentialise l'action de tous les barbituriques.

c) Action sur le centre du vomissement

Le R 4749 est sans effet sur le centre bulbaire du vomissement. Il bloque l'effet émétisant des morphiniques et de l'apomorphine. C'est le plus puissant antiémétique connu, bien supérieur à l'halopéridol, mais son action est courte.

Cet antagonisme puissant avec l'apomorphine est retrouvé dans l'expérimentation chez le chien et le rat.

d) Analgésie

Le déhydrobenzpéridol est dénué d'action analgésique et il n'est pas antagonisé par la N-Allyl-nor-morphine.

e) Centre thermo-régulateur

- Lors d'expérimentations animales, le R 4749 provoque un léger degré d'hypothermie et une considérable tolérance et indifférence pour les différentes températures (cold and hot plate test).
- CIOCATTO a utilisé ces éléments pour obtenir une hypothermie légère à des fins chirurgicales, en associant le R 4749 à un analgésique le Fentanyl.

Les résultats excellents tend nt à prouver que l'homme, traité avec les substances neuroleptanalgésiques et soumis à une hypothermie, ne présente pas de comportement différent de celui des animaux d'expérimentation.

Par contre, en comparant les courbes de refroidissement dans les différents tissus, CIOCATTO fut amené à constater que l'hypothermie sous neuroleptanalgésie se déroule de façon plus harmonieuse que lors d'emploi de techniques d'anesthésie traditionnelles ; en particulier, l'auteur cite deux cas avec cette nouvelle anesthésie et circulation extracorporéale pour une correction d'insuffisance mitrale.

f) Centres respiratoires

I°) Expérimentalement chez des chiens anesthésiés et intacts, le R 4749 provoque une augmentation de la ventilation effective à faibles doses, mais à doses fortes, un ralentissement de la fréquence respiratoire.

2°) Il ressort des travaux de G. DE CASTRO et P. MUNDELEER chez l'homme, que le déhydrobenzpéridol augmente le seuil de sensibilité du centre respiratoire au gaz carbonique. La respiration devient lus rapide et reste régulière. Le R. 4749 a une action analep - tique respiratoire ; il élève la ventilation - minute ainsi que la saturation artérielle en oxygène, tout en maintenant la saturation veineuse ; il se fait donc un accroissement de la différence artério-veineuse. Il fait diminuer le gaz carbonique alvéolaire.

3°) Le déhydrobenzpéridol antagonise en partie la dépression respi - ratoire créée par les morphiniques.

Des études spirographiques ont été faites chez l'homme avec l'association R 4749 - fentanyl.

- Ces enrégistrements ont montré que la dépression respiratoire engendrée par le fentanyl a les caractères de la dépression morphinique et évolue ainsi en deux phases :

. une dépression respiratoire s'installe rapidement, qui porte à la fois sur le rythme et sur l'amplitude.

. puis, à la reprise respiratoire, s'installe une ventilation déprimée et régulière avec une amplitude sensiblement normale et une fréquence ralentie à 8 - IO par minute.

L'ampleur et la durée de la dépression surtout sont imprévisibles et une réinjection de fentanyl à ce moment peut aggraver et prolonger

fortement la dépression respiratoire.

Il faut donc connaitre cette dépression respiratoire et s'en méfier, car si l'apnée est de courte durée, l'hypoventilation qui suit est importante et pourrait être à l'origine de la cyanose qui se produit chez certains malades inhalant en plus du protoxyde d'azote.

- En un deuxième temps, en poursuivant cette expérimentation, on a cherché à prévenir la dépression respiratoire que l'on avait engendrée par l'administration de R 4749 soit avant le fentanyl, en injection intra-musculaire soit après l'installation de la dépression respiratoire.

Comment agit alors le déhydrobenzpéridol ?

- Il n'empêche pas la survenue de l'apnée, mais il en raccourcit la durée ;

- Sur la dépression respiratoire qui suit l'apnée, le R 4749 agit moins sur le rythme que sur l'amplitude qu'il peut augmenter considérablement.

g) Centres vasomoteurs

Si l'on obtient une dépression des centres vasomoteurs à l'expérimentation, en pratique clinique le R 4749 semble n'être pas dépresseur.

II) Action sur le système neuro-végétatif

Il agit d'une façon prépondérante sur celui-ci en provoquant une neuroplégie avec vasoplégie.

Il n'a pas d'action cholinergique ou anticholinergique.

Il antagonise l'adrénaline et la noradrénaline. Il est sympatholytique, adrénolytique.

Ceci, expliquerait l'hypotension, l'hypothermie observées avec cette drogue.

DRIPPS et Coll. ont montré que cette action adrénolytique minimise l'hypertension endendrée par l'adrénaline et qu'il est pratiquement impossible de produire des arythmies après injections intra-veineuses d'adrénaline.

Cette action adrénolytique serait aussi à l'origine de la protection antichoc du R 4749.

III) Action sur les autres appareils

a) Effet antichoc remarquable

Le R 4749 possède un effet antichoc puissant. Ceci est évalué expérimentalement selon NOBLE et COLLIP par la baisse de mortalité de rats placés pendant 72 heures dans un tambour tournant à 1300 tours en trente minutes. On constate par ce procédé que le R 4749 est seize fois plus puissant que la chlorpromazine comme substance antichoc.

Cette propriété antichoc du R 4749 est supérieure à celle des autres neuroleptiques.

b) Appareil cardio-vasculaire

Chez le chien , une perfusion intra-veineuse de R 4749 déclenche, pour certains une tachycardie avec hypotension systolique et diminution de la resistance périphérique.

Chez l'homme, le R 4749 qui est un antagoniste puissant de l'adrénaline, assure une protection efficace contre les troubles du rythme dus à l'adrénaline et contre la syncope adrénalino-chloroformique.

Il provoque une hypotension légère (de 20 pour cent environ) et une bradycardie est de règle. Le débit cardiaque n'est pas modifié.

L'hypotension serait due à la vaso-dilatation artério-veineuse engendrée par le déhydrobenzpéridol par action adrénolytique; la peau devient rouge et chaude par augmentation de la température locale.

c) Appareil respiratoire

Comme il a été dit plus haut, le R 4749 augmente le seuil de sensibilité du centre respiratoire au gaz carbonique ; il a une action analeptique respiratoire ; il élève la ventilation minute. Par ailleurs il antagonise la dépression respiratoire créée par les morphiniques. Nous ajouterons cependant que l'hypotonie musculaire peut influencer le rythme respiratoire et être à l'origine d'une respiration à deux temps dite " respiration à bascule ".

d) Appareil digestif

Le R 4749 n'a pas d'action sur le transit.

e) Appareil urinaire

La diurèse n'est pas perturbée.

Chez le chien anesthésié et intact, il n'y a pas de modification de l'hémodynamique rénale, ni des fonctions excrétoires, hormis une augmentation marquée de l'élimination des chlorures.

f) Oeil

Le R 4749 n'est pas mydriatique.

Il agit sur les nerfs oculo-moteurs; une injection de R 4749 entraîne un ptosis palpébral.

g) Liquide céphalorachidien

Le R 4749 antagonise l'hypertension intracrânienne due aux analgésiques.

E) Métabolisme

Le R 4749 est très rapidement catabolisé ce qui explique sa brièveté d'action, allant de six à douze heures.

Pour MUNDERLEER, l'action est courte, allant de 3o à 9o minutes.

F) Toxicité

I) Ordre de toxicité

La dose letale 50 par voie intraveineuse est

de 20 mg par kilo de poids pour la souris

et 30 mg par kilo de poids chez le rat.

Per os 160 mg par kilo de poids corporel et

640 mg par kilo de poids respectivement sont bien tolérés.

Le coefficient thérapeutique est excellent.

2) Effets secondaires

- Si on le compare aux dérivés de la phénothiazine, le R 4749 présente l'avantage de ne pas produire d'effets secondaires tels que dysphorie, angoisse, confusion, hallucination, oedème de la face, constipation, ictère, crise de gaz difficile.

- Si on le compare à une autre butyrophénone, l'halopéridol, il a l'avantage de ne pas engendrer de phénomènes neurodysleptiques, ni extrapyramidaux. Ou du moins, les rares phénomènes extrapyramidaux observés avec des doses élevées de R 4749 sont fugaces et peu gênants. Quelques phénomènes d'excitation du système extrapyramidal ont été observés chez l'enfant; il s'agit de crises oculogyres.

3) Surdosage

Le déhydrobenzpéridol expose peu aux accidents de surdosage en raison de sa grande marge de sécurité.

Les doses usuelles sont de l'ordre de 0,1 à 1 mg par kilo de poids corporel, le surdosage se manifeste autour de 2 à 5 mg par kilo de poids corporel.

Les phénomènes de surdosage sont variés et rares avec les doses employées couramment; on peut observer ainsi :

bradycardie, hypotension, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, hypersécrétion gastrique et biliaire, sécheresse et picottement du nez, dysurie, miction spontanée, insomnie, photophobie, hoquet, hyperacousie, respiration à bascule, hypotonie musculaire, hypokaliémie, hypothermie, frissons, ataxie, mouvements athétosiques, incoordination, hypomimie.

G) Synergie - Antagonisme

I) Synergie

Le R 4749 potentialise l'action des substances analgésiques, des barbituriques et des agents myorelaxants.

2) Antagonisme

- Il protège contre le métrazol et la strychine.
- Il est antagoniste de l'amphétamine, de la tryptamine.

- Lorsqu'apparaissent des phénomènes de surdosage, ils ne sont pas graves (JANSSEN), car on peut toujours utiliser différents antidotes (cependant il ne faut à aucun prix envisager leur administration systématique en fin d'anesthésie.)
Ainsi une hypotension sera contrôlée par un soluté macromoléculaire, une drogue atropinique, du chlorure de Calcium, ou une très petite dose de cathécholamine, une dépression centrale répondra à un stimulant central du type préthcamide ou amphétamine.

H) Effet - Forme - Posologie

I) Effet

Le R 4749 peut être administré par voie intraveineuse, intramusculaire et même orale.

- Par voie intra-veineuse, il a une action rapide et brève. C'est la raison pour laquelle on l'utilise en perfusion lente (5o mg en trente minutes par exemple) ou en injections fractionnées (méthode que nous avons employée dans notre étude). En effet, le temps de latence est de 2 à 4 minutes. L'effet maximum est obtenu en Io à I2 minutes et dure 3o minutes. La durée d'action totale est de 3 à 4 heures.

- Par voie intramusculaire, 5o mg chez l'adulte entraîne une forte minéralisation en Io minutes, à son acmé en I5 minutes.

- Per os, il faut I5 minutes chez le jeune pour que se produise la sédation et 25 minutes chez le sujet âgé.
Une dose de 75 mg peut entraîner une hypotension légère avec bradycardie,

Les effets du R 4749 en pré et post-médication sont satisfaisants; en particulier le dropéridol prévient la transpiration, l'acrocyanose des opérés et les fait bénéficier de son action analeptique respiratoire.
En per-opératoire , le R 4749 a pris une place de choix, puisqu'il est maintenant intégré comme un des termes de la neuroleptanalgésie dite type II.

2) Forme

Injectable, il se présente en flacon de Io cc dosés à 25 mg et à 5o mg ✱

3) Posologie

- En prémédication, une dose usuelle voisine de Io mg entraîne une sédation psychique.
- En postmédication, Io mg entraîne une bonne sédation.
- En per-opératoire, des doses de o,I à I mg par kilo de poids corporel produisent une indifférence et une hypomotilité sans phénomènes extrapyramidaux.

✱ Déhydrobenzpéridol (Dropéridol) :

- Déhydrobenzpéridol JANSSEN, flacon de Io ml contenant 25 mg.
- Droleptan LEBRUN, flacon de Io ml contenant 5o mg.

CONCLUSION

DE CASTRO et MUNDELEER pensent que le R 4749 réalise une neurolepsie puissante sans action analgésique, qu'il a une action neuro-végétative et extrapyramidale directe, qu'il est fortement sédatif, minéralisant et émétique.

Le R 4749 s'est ainsi imposé à notre choix pour un ensemble de propriétés qui pour l'essentiel tiennent en quelques points :

le déhydrobenzpéridol est une substance neuroleptique suffisamment inhibitrice au niveau réticulaire et hypothalamique sans pour autant entraîner d'effets périphériques gênants :

l'incidence vasoplégique est en effet limitée et n'oblige pas à un remplissage vasculaire compensateur.

Son association d'autre part à la dextromoramide est harmonieuse et complémentaire : le déhydrobenzpéridol est un puissant antiémétique; il possède une certaine activité sédative centrale. Sur le plan de l'efficacité ventilatoire, son association à la dextromoramide permet un renforcement de la posologie en analgésiques sans préjudice de cette efficacité. C'est là un point important :

permettre un renforcement de la composante analgésique, tout en autorisant le maintien d'une ventilation spontanée efficace, alors qu'avec la même posologie, on peut instantanément adapter le patient à une prothèse ventilatoire.

Etude statistique de

I350 anesthésies générales chirurgicales équilibrées

par le mélange de dextromoramide et de

déhydrobenzpéridol

PLAN

I) Classification des types d'anesthésies. Tableau I

II) Coordonnées cliniques

a) Les malades
- âge Tableau II
- sexe Tableau III
- état général et risque opératoire Tableau IV

b) Les interventions pratiquées
- nature des interventions (Tableau V)
- durée des interventions (Tableau VI)
- durées moyennes d'anesthésies (Tableau IX)

III) La prémédication (Tableau VII et VIII)

IV) Les posologies (Tableau IX)
- posologie de la dextromoramide
- posologie du R 4749

V) Protocole d'utilisation du mélange neuroleptanalgésique

a) Composition du mélange

b) Rythme des injections
- selon le régime ventilatoire adopté
- selon l'horaire chirurgical.

c) Rythme des réinjections

d) Orientation métabolique.

VI) Les incidences ventilatoires

a) Les méthodes anesthésiques (Tableau X)

b) La surveillance de l'éfficacité de la ventilation

c) Les modes de ventilation (Tableau XI)

- ventilation spontanée

(Tableau XII)

- ventilation artificielle

d) Influence du mélange sur la fréquence ventilatoire

(Tableau XII)

e) La facilité d'adaptation à une ventilation artificielle

(Tableau XII)

f) Les incidents observés

- en cours d'anesthésie (Tableau XII)

- en fin d'intervention (Tableau XIII)

g) Conclusions

- ventilation spontanée éfficace

- ventilation instrumentale

facilitée et faibles doses de myorelaxants

(Tableau IX)

VII) Les répercussions cardio-vasculaires

a) Incidence sur la fréquence cardiaque (Tableau XIV)

b) Action antiadrénaline du R 4749 (Tableau XIV)

c) Action neuroplégique périphérique (Tableau XIV)

d) Action anti-choc

VIII) La régularité de l'anesthésie générale chirurgicale

IX) La période de réveil (Tableau XV)

X) Les suites opératoires (Tableau XVI)

I) Classification des types d'anesthésies

Le tableau I montre que le mélange neuroleptanalgésique (mélange N.A.) a surtout été utilisé de façon complémentaire pour équilibrer une anesthésie générale où le narcotique est représenté :
soit par un agent intraveineux (782 observations)
soit par un anesthésique volatil, halothane (342 observations), ou méthoxyflurane (98 observations).

Dans un certain nombre de cas, le mélange N.A. a été utilisé de façon dominante pour réaliser :
soit une véritable neuroleptanalgésie complétée par le protoxyde d'azote (3I observations),
soit une anesthésie véritablement vigile, en association fréquente à une anesthésie locale (96 observations).

L'éventail des agents anesthésiques généraux utilisés est donc très large puisqu'il interesse des produits universellement utilisés comme le thiopental ou l'halothane, ou des produits récemment introduits comme le méthoxyflurane, le diazépam ou le 4 -OH.

Le mélange N.A. peut-être utilisé en association à tous les types d'anesthésids actuellement retenus.

TABLEAU I .

LES FORMES CLINIQUES D'UTILISATION DU MELANGE

DE DESTROMORAMIDE ET DE DEHYDROBENZPERIDOL.

A./ MELANGE NEUROLEPTANALGESIQUE DOMINANT :	
I.Anesthésies vigiles essentielles, complétées le plus souvent par une anesthésie locale	96 observations
2.Anesthésies vigiles complétées par le protoxyde d'azote	3I observations
B./ MELANGE NEUROLEPTANALGESIQUE COMPLEMENTAIRE :	
I.d'agents narcotiques intra-veineux :	
-thiopental	388 observations
-hydroxydione.....	I7 observations
-4-hydroxybutyrate de sodium.....	3oo observations
-diazépam.....	77 observations
2.d'anesthésies volatiles au méthoxyflurane, induites par :	
- le thiopental	52 observations
- l'hydroxydione.....	I7 observations
- le propanidide.....	29 observations
3.d'anesthésies volatiles à l'halothane, induites par :	
-l'halothane lui-même.....	I6 observations
-le thiopental.....	257 observations
- le propanidide.....	7o observations

TABLEAU II

Répartition des anesthésies selon l'âge des malades

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4 -OH	Diazépam	Méthoxythane	Halothane	Totaux	Pourcentages
jusqu'à 3 ans	-	-	-	-	-	-	-	-	-
de 4 à 7 ans	-	2	-	3	I	-	I	7	0,5
de 8 à I5 ans	7	I8	-	7	6	5	34	77	5,7
de I6 à 29 ans	7I	2I6	7	I34	4[illegible]	6I	207	744	55
de 3o à 59 ans	44	II4	8	I36	22	32	87	443	33
de 6o à 69 ans	I	22	I	I6	-	-	I2	52	3,85
de 7o à 79 ans	2	II	I	2	-	-	2	I8	I,3
au delà de 8o ans	2	5	-	2	-	-	-	9	o,65

Tableau III

Répartition selon le sexe

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4 -OH	Diazépam	Méthoxythane	Halothane	TOTAUX	Pourcentages
Masculin	II7	275	I0	I72	57	83	272	986	73
Féminin	Io	II3	7	I28	20	I5	7I	364	27

TABLEAU IV

EVALUATION DE L'ETAT GENERAL DES PATIENTS

ET DU RISQUE OPERATOIRE

(CLASSIFICATION DE COLLINS)

Groupes	Etat général	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	TOTAUX	pourcentage
I	Etat général bon ou excellent	90	226	8	154	53	80	205	816	60,5
2	Maladie de système de gravité moyenne	27	45	5	70	11	7	24	189	14
3	Maladie de système de gravité élevée ou malades âgés de plus de 70 ans	6	34	3	30	1	2	11	87	6,45
5	urgences des groupes 1 et 2	2	69	-	32	12	8	95	218	16
6	Urgences des groupes 3	1	14	1	14	-	1	8	39	2,9
7	Patient moribond	1	-	-	-	-	-	-	1	0,15

II) Coordonnées cliniques

a) Les malades

1°) L'âge des malades (Tableau II)

Cette étude porte :

sur 84 enfants de quatre à quinze ans,

sur 744 jeunes adultes de seize à trente ans,

sur 443 patients dans la force de l'âge (de 3o à 60 ans)

et sur 79 personnes plus âgées.

2°) Le sexe des malades (Tableau III)

Parmi eux, on remarquera une prédominance d'éléments masculins : 986 contre 364.

3°) L'état général des patients et le risque opératoire (Tableau IV)

En nous basant sur la cotation de COLLINS, nous avons établi que :

- 816 patients présentaient un état général satisfaisant,
- 189 étaient porteurs d'une maladie de système de gravité moyenne,
- 87 étaient âgés de plus de 7o ans ou avaient une maladie de système de gravité élevée,
- 257 ont été opérés en urgence immédiate ou légèrement différée,
- un seul répondait au groupe 7 de COLLINS des moribonds (exploration thoraco-pulmonaire et fixation complémentaire d'un volet costal après arrêt cardiaque chez un traumatisé, cranio-encéphalique par surcroît, mis sous R.P.R. après trachéotomie.)

TABLEAU V

Les interventions pratiquées

Interventions	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	Totaux
Pathologie Générale								319
- Infections (abcès-antrax, Phlegmons)	2	I5					I5	32
- Hématomes	I	5					2	8
- Chirurgie cutanée (Biopsies, Parages, corps étrangers)	3	I4	I	2	I	2	7	30
- Pansements		3						3
- Greffes et plasties cutanées	I	5		8		2	5	2I
- Tumeurs bénignes des parties molles	I	22		3	4	I	I5	46
- Tumeurs bénignes osseuses et ostéites	I	5	I	I	4	2	8	22
- Arthrotomies		3				I		4
- Mobilisations articulaires		2					I	3
- Biopsies et curages ganglionnaires		2			2	I	I	6
- Artériographies, artériotomies et sympathectomies périartérielles		7		4				II
- Suture artérielle		I						I
- Desobstructions artérielles		2		I			3	6
- Varices	2	I0	I	27	7	8	I4	69
- Hémorroïdes		6		I		I	9	I7
- Chirurgie nerveuse : névromes, neurolyses, sutures	I	3		3	I	I	2	II
- Kystes sacro-coccygiens		9	I	3	I	3	I2	29

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	Totaux
Chirurgie orthopédique et traumatologie								222
- Sutures tendineuses		7		7		I	3	I8
- Méniscectomies	I	8		3	4	8	3	27
- Réductions orthopédiques de fractures et de luxations	I	25					5	3I
- Ablation de matériel d'ostéosynthèse	I	II			2	5	5	24
- Arthrodèses		2		2			I	5
- Arthroplasties		4		I4	2	3	2	25
- Amputations et désarticulations	I	II		2			2	I6
- Ostéosynthèses et greffes osseuses	I	28		30	3	4	I0	76
Chirurgie crânienne								2
- Volets		2						2
Ophtalmologie								I6
- Corps étrangers de l'orbite	I				I			2
- Plaies du globe oculaire	I			3				4
- Cataracte						I		I
- Décollement de la rétine	3							3
- Enucléation						I		I
- Strabismes	2			2	I			5
Otorhinolaryngologie								5I
- Polypes du larynx	2							2
- Bronchoscopies	29							29
- Oesophagoscopies	2							2
- Evidements pétro-mastoïdiens				3		5		8

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	Totaux
- Myringoplasties	5							5
- Rhinoplasties	2							2
- Platinectomies	I							I
- Laryngectomies				2				2
Chirurgie maxillo-faciale								23
- Avulsions dentaires	I	I		3			I	6
- Plasties bucco-sinusales	2							2
- Opérations de Caldwell-Luc	6			3				9
- Amputations de langue				I			I	2
- Blocages maxillaires	2	I					I	4
Chirurgie du cou								I7
- Thyroïdectomies		2	I	4		I	2	I0
- Kystes thyréoglosses				6				6
- Stellectomies				I				I
Chirurgie de la colonne vertébrale								29
- Discographies	3							3
- Résections				2				2
- Greffes osseuses			I	4		2		7
- Hernies discales		5		3		3	6	I7
Chirurgies des seins								I2
- Gynécomasties	I	I		I			2	5
- Biopsies - exerèses		2		I			2	5
- Opérations de Haldsted			I	I				2

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	Totaux
Chirurgie thoracique								5
Volets thoraciques	I			I				2
Thoracotomie				I				I
Plaie du poumon			I					I
Résection oesophage							I	I
Chirurgie abdominale								384
Chirurgie pariétale (Hernie, éventration, étranglement)	I	40		II	IO	IO	25	97
Sympathectomies et surrénalectomies		5	I	2			2	IO
Appendicectomies (et Meckel)	I	40		I5	2I	II	I22	2IO
Laparotomies exploratrices		3		4			I	8
Gastrostomies - Ulcus perforé		I		2				3
Gastroentérostomies		I						I
Gastrectomies			I	I				2
Diverticule duodénal				I				I
Anastomose pancréatico-jéjunale				I				I
Résections intestinales				I			I	2
Occlusions		3		5			2	IO
Coecopexies				I				I
Anus contre et fermetures		4		2		I		7
Chirurgie colique et rectale		I		2		2	2	7
Fissures anales		I		I			3	5
Abcès du foie				I	I			2

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	Totaux
Chirurgie des voies biliaires		2	I	9		1	2	I5
Splénectomie							I	I
Pelvectomie				I				I
Chirurgie génito-urinaire								I29
Phimosis et paraphimosis	I	IO				I	9	2I
Chirurgie testiculaire		IO		I	4	5	I2	32
Chirurgie prostatique	2	2		3				7
Cystoscopies et dilatations uréthrales	38	2			I	I		42
Chirurgie vésicale	I	I		2		I		5
Chirurgie urétérale		I	I	6	I		I	IO
Chirurgie pyélo-rénale		2		6	I	2	I	I2
Gynécologie et obstétrique								I4I
Colpo-périnéorraphies		7	I	8		I	I	I8
Bartholinites				I			3	4
Curetages et amputations du col	I	II		I			IO	23
Coelioscopie	I						I	2
Hystéropexie, Douglassectomies, op. de COTTE		3	I	28	3			35
Myomectomies, hystérectomies et op. de WERTHEIM		6	3	22	2	2		35
Interventions sur les annexes		5		5		I	2	I3
Grossesse extra-utérine		I						I
Césariennes		2		4		3	I	IO

TABLEAU VI.

Durée des anesthésies.

Durée :	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	TOTAUX	Pourcentage
Inférieure à I heure	74	233	2	23	49	45	228	654	48,5
Comprise entre I et 2 heures	40	I29	I	I35	I7	38	85	445	33
Comprise entre 2 et 3 heures	I3	I9	6	98	9	9	2I	I75	I2,95
Comprise entre 3 et 4 heures	-	7	3	32	2	5	9	58	4,3
Comprise entre 4 et 5 heures	-	-	3	I0	-	I	-	I4	o,95
Comprise entre 5 et 6 heures	-	-	?	?	-	-	-	4	o,3

b) Les interventions pratiquées

I°) Nature des interventions pratiquées

Le tableau V détaille les interventions pratiquées sous " anesthésie équilibrée ". Toute la chirurgie courante y est largement représentée au travers des rubriques sous lesquelles nous regroupons maintenant ces interventions chirurgicales :

- 319 observations de chirurgie générale,
- 222 observations de chirurgie orthopédique et de traumatologie,
- 2 observations de chirurgie crânienne,
- 16 observations d'ophtalmologie,
- 51 observations d'oto-rhino-laryngologie,
- 23 observations de chirurgie maxillo-faciale,
- 17 observations de chirurgie du cou,
- 29 observations de chirurgie de la colonne vertébrale,
- 12 observations de chirurgie des seins,
- 384 observations de chirurgie abdominale,

(comprenant 97 observations de chirurgie pariétale et 210 observations d'appendicectomies),

- 129 observations de chirurgie génito-urinaire,
- 141 observations de chirurgie gynécologique et obstétricale.

2°) Durée des anesthésies

(Tableau VI)

Le caractère quotidien de cette chirurgie courante est encore perceptible dans la durée des anesthésies administrées :

- 654 interventions de durée inférieure à une heure,
- 445 interventions de durée comprise entre une et deux heures,

- I75 interventions de durée comprise entre deux et trois heures,
- 58 interventions de durée comprise entre trois et quatre heures,
- I4 interventions de durée comprise entre quatre et cinq heures,
- 4 interventions de durée comprise entre cinq et six heures,

3°) Durées moyennes des anesthésies

La durée moyenne a été établie en fonction du type d'anesthésie ; on la retrouve dans le tableau général IX ; les variations sont importantes :

- 62 mn dans les anesthésies vigiles,
- 63 mn dans les anesthésies vigiles complétées par l'adjonction de protoxyde d'azote,
- 58 mn dans les anesthésies barbituriques équilibrées,
- I82 mn dans les anesthésies steroïdes équilibrées,
- I27 mn dans les anesthésies métaboliques (4-OH) équilibrées,
- 68 mn dans les anesthésies au diazépam équilibrées,
- 84 mn dans les anesthésies au méthoxyflurane induites au thiopental,
- I3I mn dans les anesthésies au méthoxyflurane induites à l'hydroxydione,
- 49 mn dans les anesthésies au méthoxyflurane induites au propanidide,
- 5I mn dans les anesthésies à l'halothane pur,
- 62 mn dans les anesthésies à l'halothane induites par le thiopental,
- 39 mn dans les anesthésies à l'halothane induites au propanidide.

TABLEAU VII

Types de prémédication

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	Totaux	Pourcentage
Dipdol	I	I5	I	7	3	I	I5	43	3
Péthidine - Prométhazine	33	24		8		5	8	78	5,8
Dextromoramide - R 4749	I			I		2		4	0,3
Fentanyl - R 4749	I	8		3		3	24	39	3
Péthidine - Prométhazine -Lévomépromazine	2			3				5	o,3
A base d'Atropine								2I0	I5,6
Atropine seule		27		8	5	3	24	67	5
Atropine - prométhazine				2				2	0,I
Atropine - prométhazine - péthidine	3	50	I	22	2	2	32	II2	8,4
Atropine - alimemazine		2		I				3	o,2
Atropine - péthidine	2	I9					5	26	I,9
A base de scopolamine								680	50,5
Scopolamine	I			I			I	3	o,2
Scopolamine-prométhazine -péthidine	65	II9	I2	II8	2	58	I62	536	40
Scopolamine-dihydrone	5	7	I	I3	6	6	II	50	3,6
Scopolamine-dihydrone R 4749				4	2			6	0,44
Scopolamine -morphine		62		4			I3	79	5,8
Scopolamine -promethazine				I				I	o,o6
Scopolamine-péthidine	I	I				2	I	5	o,4
A base d'isopromamide								276	20,4
Isopropamide-Hydergine	I	I0	I	69		I0	30	I2I	9
Isopropamide-Hydergine dihydrone		I5	I	II	55	2	9	93	6,9
Isopropamide 'R4749				I			I	2	0,I
Isopropamide fentanyl-R4749		4		I			3	8	o,6
Isopropamide-dihydrone R 4749	7	I5		I9				4I	3
Isopromamide-prométhazine-péthidine	I	I		2		2	I	7	0,5
Isopropamide-dihydrone					2		2	1	0,3
Pas de prémédication	2	9		I		I	I	I5	I,1

TABLEAU VIII

Types de prémédication

		Nombre d'observations
" Dipdol "		43
Péthidine - prométhazine		78
Fentanyl + R 4749 (Thalamonal)		39
Prémédications à base d'atropine		2I0
dont atropine seule	67 cas	
atropine + péthidine + prométhazine	II2 cas	
Prémédications à base de Scopolamine		680
dont scopolamine + péthidine + prométhazine	536 cas	
scopolamine + dihydrone	5o cas	
scopolamine + morphine (sédol)	79 cas	
Prémédications à base d'isopropamide		276
dont : isopropamide + hydergine	I2I cas	
isopropamide + hydergine + dihydrone	93 cas	
Autres prémédications		9
Pas de prémédication		I5

III) La prémédication

La prémédication a toujours été strictement adaptée au malade.

Le tableau VII montre en effet que 24 modalités de prémédications ont été fixées.

Ces prémédications ont tenu compte des incidences pharmacologiques des agents anesthésiques utilisés, mais également des répercussions du mélange N.A.

Nous avons regroupé succinctement dans le tableau VIII les prémédications établies.

Il en ressort que la protection vagale a presque toujours été réalisée :

soit par la diéthazine dans 43 observations,

soit par les belladonés classiques :

atropine dans 210 observations,

scopolamine dans 680 observations,

soit enfin par l'isopropamide dans 276 observations.

Cette prémédication renforcée sur le plan cholinergique nous a parue utile pour prévenir les incidents vagaux qui pouvaient naître des effets parasympathicotoniques, en particulier cardiaques, que possèdent de façon couplée la dextromoramide et le dehydrobenzpéridol. L'isopropamide nous a paru particulièrement utile lors des anesthésies métaboliques équilibrées qui s'adressaient à des interventions de durée relativement longue.

Dans ces cas en effet la protection vagale est imparfaitement réalisée par l'atropine ou la scopolamine dont les effets ne sont pas assez prolongés. La conjonction des effets bradycardisants (résultant de mécanismes non univoques) du 4 - OH et du mélange

N.A. est assurée beaucoup plus efficacement et de façon plus prolongée par l'isopropamide que par les substances anticholinergiques classiques. Cette prévention des incidents vagaux, cardiaques au cours d'intervention, ventilatoires en fin d'anesthésie, mérite d'être effectuée lorsque l'on emploie des associations de drogues qui déséquilibrent le système neuro-végétatif en faveur de l'activité cholinergique.

TABLEAU IX

LES POSOLOGIES UTILISEES

		Anesthésies vigiles + A.L. −	Anesthésies vigiles + N^2O	NARCOTIQUES THIO-PENTAL.	NARCOTIQUES HYDROXY DIONE	I.V. 4e O.H.	DIAZE-PAM	METHOXYFLURANE Induction par : THIO-PENTAL	METHOXYFLURANE Induction par : HYDROXY DIONE	METHOXYFLURANE Induction par : PROPA-NIDIDE	HALOTHANE Induction par : HALOTHANE	HALOTHANE Induction par : THIO-PENTAL	HALOTHANE Induction par : PROPA-NIDIDE	TOTAUX
NOMBRE D'OBSERVATIONS		96	3I	388	I7	3oo	77	52	I7	29	I6	257	7o	I.350
DUREE MOYENNE D'ANESTHESIE		62mn	63mn	58mn	I82mn	I27mn	68mn	84mn	I3Imn	49mn	5Imn	62mn	39 mn	
AGENT NARCOTIQUE	Dose moyenne par patient (en mg)			329,4	980	4080	3I,56	265	960			25I		
	Dose pondérale horaire (en mg / Kg/h)			5,24	5,27	30,I2	0,43	2,78	6,28	Io,4 mg/kg		3,73	Io,6 mg/kg	
DEXTRO-MORAMIDE	Dose moyenne par patient (en mg)	3,74	3,6I	3,20	4,54	5,04	3,0I	2,3I	3	2	2,6	2,5	I,5	
	Dose pondérale horaire (en mg/ kg/h)	0,053	0,053	0,050	0,024	0,037	0,04I	0,024	0,030	0,024	0,046	0,037	0,036	
Proportions du mélange - Dextromoramide de / Déhydrobenzpéridol.	Nombre d'Observations I/I	I3	2	I7	9	I		I5	2		I	34		94
	Nombre d'Observations I/2	47	I3	280	5	I72	69	22	6	20	I2	I68	43	857
	Nombre d'Observations I/3	36	I6	9I	3	I27	8	I5	9	9	3	55	27	399
AGENTS MYORELAXANTS	Nombre d'observations	9	II	3I9	I5	244	73	49	I5	28	I5	238	54	I.070
	Sallamine Dose moyenne (en mg)	24,4	6I,8	68,5	I05,3	94,77	7o,3	86,7	84,6	66,4	73,3	73,09	65	
	Dose pondérale horaire (mg/kg/h)	0,35	0,9I	I,08	0,6	o,7	o,97	o,9o	o,53	o,79	I,3	I,08	I,54	
SOLUBLES	D. Tubocurarine)			I	2	52		I	2					58
	Suxaméthonium)			35								2	I	38
	Oxydipentonium) Nombre		?	I7						I		8	9	37
	Piprocurarium. (d'obdervations			6			2	2				2	4	I6
	Pas de myorelaxants	87	I8	I0		4	2				I	7	2	I3I

IV) Les posologies

Nous avons regroupé dans un tableau général (Tableau IX) les posologies utilisées en agents narcotiques, en dextromoramide, en déhydrobenzpéridol et en agents myorésolutifs. Chaque fois que les doses pouvaient être chiffrées, nous avons établi deux moyennes : l'une indique la posologie moyenne par patient des différentes composantes de l'anesthésie générale ; elle a une valeur représentative subjective supérieure à la deuxième moyenne qui a été établie en fonction du poids des patients et de la durée des anesthésies ; ces doses pondérales horaires ont une valeur statistique supérieure ; elles nous permettent d'objectiver impartialement les avantages de l'association du mélange N.A. à des narcotiques ou des anesthésiques généraux.
Enfin ce tableau général établit (verticalement) pour chaque type d'anesthésie un schéma standard que nous reprendrons lors de la discussion finale.

Nous ne retiendrons ici que les posologies en mélange N.A.

a) Posologies de la dextromoramide

L'examen des doses pondérales horaires qui ont seules valeur comparative, montre que les posologies les plus élevées ont été utilisées en technique neuroleptanalgésique pure, ce qui est bien naturel, mais également lors des anesthésies barbituriques, ce qui confirme la fugacité des effets proprement narcotiques du thiopental.

Ainsi par ordre dégressif, nous obtenons une dose pondérale horaire de dextromoramide :

- de o,o53 mg /Kg /h pour les anesthésies vigiles
  avec ou sans adjonction de protoxyde d'azote
  et avec ou sans adjonction d'anesthésie locale
- de o,o5o mg /Kg/h pour les anesthésies barbituriques.

Si l'on examine le problème sous l'angle des effets analgésiques des narcotiques et des anesthésiques généraux, l'examen de ces posologies tendraient à prouver que parmi les agents intra-veineux l'hydroxydione serait le plus efficace.

Ainsi nous obtenons une dose pondérale horaire de dextromoramide pour les anesthésies à narcotiques intra-veineux:

- de o,o50 mg/Kg/h avec administration de thiopental
- de o,o4I mg/Kg/h avec administration de diazépam
- de o,o37 mg/Kg/h avec administration de 4-OH
- de o,o24 mg/Kg/h avec administration d'hydroxydione.

La comparaison des deux anesthésiques halogénés utilisés montre par ailleurs que le méthoxyflurane procure une analgésie supérieure à l'halothane, ce dont cliniquement les utilisateurs sont depuis longtemps convaincus.

Ainsi pour le méthoxyflurane, suivant que l'induction est au thiopental, à l'hydroxydione ou au propanidide, nous obtenons des doses pondérales horaires de dextromoramide respectivement de : o,o24 mg/Kg/h
o,o20 mg/Kg/h
o,o24 mg/Kg/h

et pour l'halothane, selon que l'induction est à l'halothane, au thiopental ou au propanidide, respectivement :

o,o46 mg/Kg/h

o,o37 mg/Kg/h

o,o36 mg/Kg/h

b) Posologie du R 4749

La posologie en déhydrobenzpéridol se déduit aisément à partir des proportions utilisées par rapport à la dextromoramide.
En début d'essais, nous avons utilisé un mélange en proportions égales d'analgésique et de neuroleptique. Mais rapidement nous en sommes venus à des proportions doubles ou triples de déhydrobenzpéridol par rapport à la dextromoramide (on parle alors de mélange double ou de mélange triple). Le mélange triple est utilisé essentiellement en chirurgie réflexogène viscérale ou en anesthésie vigile essentielle.

L'abandon du mélange simple est dû à des raisons d'efficacité ventilatoire. Nous n'avons en effet pas observé de différences significatives entre l'utilisation du mélange simple et celle de la dextromoramide isolée.
Dans ces deux cas, on est amené à réduire les doses de dextromoramide, à limiter par conséquent la composante analgésique, lorsque l'on désire maintenir un régime ventilatoire spontané. L'accroissement des proportions de déhydrobenzpéridol par contre limite l'importance de la bradypnée et permet de renforcer l'analgésie ; ceci explique que nous ayons utilisé le mélange triple en anesthésie vigile (essentiellement nous le verrons lors

d'actes endoscopiques per oraux).

En anesthésie barbiturique équilibrée, par exemple, 28o interventions ont été pratiquées en utilisant le mélange double, ce qui correspond à une dose pondérale horaire de R 4749 de o,Io mg/Kg/h.

En anesthésie métaboliqué (4-OH) équilibrée, par exemple, I27 interventions ont été pratiquées en utilisant le mélange triple, ce qui correspond à une dose pondérale horaire de R 4749 de o,III mg/Kg/h.

V) Protocole d'utilisation du mélange neuroleptanalgésique

a) Composition du mélange

La dextromoramide " et le déhydrobenzpéridol " " sont employés en solution dilué. Une seringue de Io ml contient cinq mg de dextromoramide et dix à quinze mg. de déhydrobenzpéridol (eau distillée Q.S.P. dix ml.) selon qu'il s'agisse d'un mélange 2/I ou d'un mélange 3/I.
On injectera le mélange de façon fractionnée et dégressive.

b) Rythme des injections

Il est variable selon le recours à une prothèse ventilatoire et l'horaire chirurgical.

" PALFIUM Delalande - ampoules de un ml. renfermant cinq mg de dextromoramide.

" " DEHYDROBENZPERIDOL Janssen - Flacons de dix ml. renfermant 25 mg de produit.

I°) Rythme des injections selon le régime ventilatoire adopté

Lorsque l'on désire maintenir une ventilation spontanée chez l'adulte, la première injection est habituellement de deux ml., les injections suivantes de un ml.; s'effectuant toutes les deux ou trois minutes.

Dans ce cas et quel que soit le moment où intervient l'agent narcotique ou anesthésique, les injections sont poursuivies jusqu'à l'établissement d'une analgésie suffisante, ce dont témoigne l'absence de réactions motrices ou cardiovasculaires ou ventilatoires lors des incitations chirurgicales. La fréquence de la ventilation, surtout en narcose barbiturique, est un témoin assez fidèle de ce niveau d'analgésie requis ; il est atteint pour une réduction à Io-I2 du nombre de cycles ventilatoires par minute.

Cette technique n'est pas sans rappeler celle des injections de dextromoramide isolée telle qu'elle est habituellement pratiquée - (THURIES J. - Manuel d'Anesthésiologie - I963 - fascicule II - III - Communication personnelle) (RAPP C. - Thèse Strasbourg - I965), avec cependant un accroissement de la posologie en dextromoramide lorsqu'elle est associée au déhydrobenzpéridol (effet " nalorphine - like ".)

Le rythme des injections fractionnées est par ailleurs accéléré et renforcé lorsque délibérement on soumet le patient à une ventilation instrumentale.

2°) Rythme des injections selon l'horaire chirurgical

Habituellement une à plusieurs injections de mélange N.A. précèdent l'établissement de la narcose. La méthode permet d'adapter l'anesthésie à l'horaire chirurgical même le plus fantaisiste. L'agent narcotique n'est administré que lorsque le chirurgien est présent.

Même ,dans les cas urgents, même lorsque l'induction est réalisée en tempête par une séquence barbiturique ou par une injection de propanidide, on procède toujours à une injection préalable d'au moins deux ml. de mélange N.A. chez l'adulte.

c) Rythme des réinjections

Le rythme ultérieur des réinjections, à partir du seuil d'efficacité, est extrêmement variable. La fréquence réduite de la ventilation en régime spontané ou l'adaptation à une prothèse, la stabilité des constantes carciovasculaires, l'état de la circulation capillaire et celui de la peau constituent les meilleurs critères d'efficacité de cette neuroleptanalgésie complémentaire.
Les effets prolongés (analgésiques mais aussi bradypnéisants) de la dextromoramide imposent bien entendu une réduction importante des doses de mélange N.A. en fin d'intervention.

d) Orientation métabolique

Cette technique de réduction de la composante narcotique de l'anesthésie générale au profit d'une analgésie et d'une neurolepsie complémentaire suppose une certaine orientation

métabolique. Aussi la voie d'accès veineuse est-elle régulièrement assurée par une perfusion de sérum glucosé isotonique à Io p. Ioo ou plus souvent hypertonique à I5 p. Ioo additionnée d'insuline (une unité pour cinq grammes de glucosé) et de potassium (I,5 g de chlorure ou de gluconate par flacon de 5oo ml. de glucosé.)

TABLEAU X

Les méthodes anesthésiques employées

(selon la classification de MOYERS)

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4 -OH	diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	TOTAUX	Pourcentages
Ouverte	96			I		4		IOI	7,5
demi-ouverte				I6	2		I	I9	I,5
circuit-filtre	3I	388	I7	383	75	94	342	I230	9I

VI) Les incidences ventilatoires

a) Les méthodes anesthésiques

Les méthodes anesthésiques employées, i.e. les systèmes ventilatoires considérés selon la classification de MOYERS sont rapportés dans le tableau X.

Nous constatons ainsi que :

sur IOI anesthésies en système ouvert, nous avons une majorité d'anesthésies vigiles (96 observations) contre une observation d'anesthésie métabolique au 4 - OH et quatre anesthésies volatiles au méthoxyflurane.

Sur les I9 anesthésies en système demi-ouvert, il y a I6 observations au 4 - OH, deux au diazépam et une à l'halothane.

Enfin, les I230 anesthésies effectuées avec un circuit -filtre , système le plus fréquemment utilisé, montrent des proportions voisines pour le thiopental (388 observations), le 4 - OH (383 observations) et l'halothane (342 observations), tandis que les proportions sont moindres pour le méthoxyflurane (94 observations), le diazépam (75 observations), les anesthésies vigiles (3I observations) et l'hydroxydione (I7 observations).

b) La surveillance de l'efficacité de la ventilation .

Dans notre préambule, nous avons posé comme principe à cette anesthésie générale équilibrée le fait que la technique utilisée ne devait pas aboutir à l'obligation de recourir à une ventilation instrumentale. La ventilation de nos malades est régulièrement

TABLEAU XI.

Les modes de ventilation

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4 -OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	TOTAUX	Pourcentages
Ventilation spontanée	I25	32I	I	I3I	5o	6I	3I9	IOO8	I7,4
Ventilation assistée manuelle		47	I	IO	I7	I5	I8	IO8	8
Pulmomat	2	20	I5	I52	IO	2I	6	226	I7
R.P R				8				8	o,6
Intubations	I	92	I5	2I2	I3	30	49	4I2	3o,5
Trachéotomies	I		I	5			2	9	o,7

TABLEAU XII

Incidences sur la ventilation (per-opératoires)

		Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazepam	Méthoxyflurane	Halothane	TOTAUX	Pourcentages
Ventilation spontanée	Bradypnée <10 cycles/mn	5			2	3	4	2	16	1,7
	Normopnée	120	321	I	127	47	57	317	990	73
	Tachypnée				2				2	0,15
Reprise de la ventilation spontanée après ventilation artificielle	Nombre d'observation		27	16	152				195	14,5
	Temps moyen		5'37"	5'14"	3'51"					
	Reprise dans la minute		12	11	50				73	5,4
Laryngospames et bronchospasmes			5		13		2		20	1,5
Hoquet			I		5		I	3	10	0,7
Dépression ventilatoire nécessitant une assistance		2	22	I		11	10	20	66	4,9
Toux								I	I	0,07

et habituellement suivie à l'aide de Volumètres (Drăger) montés à demeure sur nos appareils.

c) Les modes de ventilations

sont colligés dans le tableau XI

I°) Ventilation spontanée

La facilité de notre contrôle ventilatoire nous a permis de maintenir, dans la plupart des cas qui, chirurgicalement, le permettaient, un régime ventilatoire spontané justifié (Ioo8 observations).

Le tableau XII nous montre que sur cet ensemble, nous avons noté à 66 reprises seulement la nécessité de suppléer temporairement à une dépression ventilatoire par une assistance manuelle. Ces cas concernaient surtout des anesthésies barbituriques (22 observations), des anesthésies volatiles par l'halothane (2o observations) ou le méthoxyflurane (Io observations) ; dans II observations, le diazépam servait d'agent narcotique; enfin il n'y a que deux observations d'anesthésie vigile et une seule observation d'anesthésie stéroïde.

2°) Ventilation artificielle

Sur les 4I2 patients intubés (auxquels on doit ajouter neuf patients trachéotomisés), 342 ont été ventilés artificiellement (Io8 au ballon, 234 mécaniquement par Pulmonat ou R.P.R.).

Les autres, malgré la réduction de l'espace mort due à

l'intubation endo-trachéale, avaient une ventilation excédentaire; précisons cependant qu'il s'agissait de patients anesthésiés par du 4 - OH.

d) Influence du mélange sur la fréquence ventilatoire (Tableau XII)

Dans 99o observations, nous observons une normopnée habituelle entre Io et 24, mais le plus souvent entre Io et I4 ventilations par minute, en raison de l'influence bradypnéisante de la dextromoramide, d'où amélioration de la ventilation alvéolaire pour une même ventilation-minute.
Il y a seulement I6 observations de bradypnée et deux observations de tachypnée.

e) La facilité d'adaptation à une ventilation artifielle est réelle grâce au mélange N.A.

Le tableau XII nous en apporte la preuve par le temps de reprise de la ventilation spontanée après arrêt de la ventilation artificielle.
Le temps de récupération d'une ventilation minute efficace,

TABLEAU XIII

Incidences en fin d'intervention et au réveil

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4 -OH	Diazepam	Méthoxyflurane	Halothane	TOTAUX	Pourcentages
Tendance spastique				3			3	6	0,45
Spasmes sévères				2				2	0,15
Dépressions ventilatoires : nombre				23	I		5	29	2,15
N-allyl-nor-morphine	4	10	2	II				27	2
Prethcamide	I	3	3	I3		6	2	28	2,07
Agitation		I		2		I		4	0,3
Rash cutané				I				I	0,07
Vomissement		3		I			2	6	0,45
Clonies				I				I	0,07
Dépression cardio-vasculaires				3		I		4	0,3
Décurarisations artificielles		3					I	4	0,3
Fibrinolyse							I	I	0,07

contrôlée par spirométrie, a été en moyenne de 3'5I" lors d'anesthésie métaboliques, de 5'I4" lors d'anesthésies stéroïdes et de 5'37" lors d'anesthésies barbituriques.

Nous avons compté systématiquement une minute pour les récupérations immédiates avec le 4-OH, il y a 5o cas de reprise dans la minute, avec le thiopental I2 cas et avec l'hydroxydione II cas.

f) Les incidents observés

Nous en avons observés, mais en faible proportion.

I°) En cours d'anesthésie

(Tableau XII)

Il y a eu 2o cas de laryngospasme ou de bronchospasme dont I3 lors d'anesthésie métabolique au 4 -OH; et IO cas de hoquet dont 5 lors d'anesthésie au 4-OH. Mais aucun ne résista plus de quelques minutes à un renforcement soit de la neuroleptanalgésie, soit de la myorésolution.

2°) En fin d'intervention d'autre part (Tableau XIII), on note :

- 8 cas de laryngospasme dont deux prolongés, que nous allons citer. Tous ont cédé aux thérapeutiques classiques.

Observation G 32 :

Artériotomie fémorale et artériographie.
Biopsie osseuse fémorale - Durée 2 h.I5 mn. chez un jeune homme de I9 ans.
Anesthésie métabolique équilibrée.
Spasme glottique intense lors de l'extubation.
Réintubation au bout de 5 mn. après échec de l'oxygénothérapie par insufflation.
Soludécadron 4o mg et inophylline intra-veineuse.

Détubation sans incident 25 mn. après le début du spasme.
Le patient avait reçu 3 mg de dextromoramide et 9 mg de R 4749. Sa prémédication était composée de Péthidine - Prométhazine - Scopolamine.
Il n'est pas exclu de soulever l'hypothèse d'une idiosyncrasie au produit iodé ayant servi aux artériographies.

Observation G 344 :
Homme de 39 ans, opéré de varices bilatérales
Durée I5o mn.
Prémédication par Péthidine - Prométhazine - Scopolamine.
Anesthésie métabolique équilibrée par un mélange de dextromoramide (7,5 mg) et de R 4749 (22,5 mg).
Spasme glottique intense à l'extubation, durant 25 mn. cédant finalement à l'hémisuccinate d'hydrocortisone (5o mg intra-veineuse), atropine o,I5 mg intra-veineux) et oxygénothérapie.
Persistance d'un discret tirage pendant 3o mn.
(L'intubation avait été réalisée avec difficulté par un stagiaire débutant).
Laryngite pendant 24 heures.

Après l'exposé de ces deux observations, nous poursuivons le bilan des incidents ventilatoires observés en fin d'intervention et colligés dans le tableau XIII par :

- 29 cas de dépression ventilatoire, la plupart révélées par un contrôle spirométrique et tous résolus en quelques instants par l'injection de quelques milligrammes de N-allyl-normorphine.

Si la plupart des cas de dépression ventilatoire ressortent d'un calcul erroné de la durée de l'intervention et ne présentent de ce fait qu'un intérêt documentaire, il reste l'incidence plus gênante des phénomènes spastiques au niveau de l'arbre trachéo-bronchique. La plupart de ces incidents ont été

notés au cours d'anesthésies métaboliques. (I8 cas sur 28 observations - Tableau XII et XIII -). Presque tous furent discrets (léger tirage ou bref stridor) et se produisirent alors que manifestement l'anesthésie était trop légère et les doses de myorelaxants discrètes. Ces indications sont nécessaires pour ne pas rapporter trop légèrement ces phénomènes à une activité cholinergique due à la dextromoramide. En définitive, ces phénomènes spastiques sont peut-être la rançon mineure d'anesthésies trop légères. (THURIES J. et coll.)

g) Conclusions

L'ensemble de ces constations permet d'apprécier globalement les répercussions ventilatoires entraînées par l'utilisation du mélange N.A. :

I°) Ventilation spontanée efficace possible.

Quelque soit l'agent narcotique ou anesthésique employé, la réduction de sa posologie ou de sa concentration, grâce à l'association du mélange, permet le plus souvent de conserver une ventilation spontanée efficace, lorsque les conditions opératoires ne viennent pas limiter mécaniquement l'expansion thoracique. Les effets dépresseurs ventilatoires des narcotiques (en particulier ceux du thiopental et du diazépam) et ceux de la dextromoramide sont réduits sinon supprimés grâce d'une part à la réduction de posologie des agents employés, grâce d'autre part à l'adjonction de déhydrobenzpéridol.

2°) Ventilation instrumentale facilitée et faibles doses de myorelaxants.

Lorsque les conditions opératoires entravent le libre jeu thoracique, l'instauration d'une ventilation artificielle est obtenue avec des posologies sensiblement égales en narcotiques et analgésiques et sans augmentation des doses de myorelaxants.

L'examen des doses moyennes et des doses pondérales horaires de gallamine du tableau IX est à cet égard significatif. Ainsi les doses pondérales horaires sont par ordre dégressif de :

- I,54 mg/Kg/h pour les anesthésies volatiles à l'halothane induites au propanidide (dose moyenne de gallamine 65 mg).
- I,3 mg/Kg/h pour les anesthésies à l'halothane seul (73,3 mg : dose moyenne),
- I,o8 mg/Kg/h encore pour les anesthésies volatiles à l'halothane induites par le thiopental (73,o9 mg : dose moyenne) et pour les anesthésies barbituriques au thiopental (68,5 mg : dose moyenne),
- o,97 mg/Kg/h pour les anesthésies intraveineuses au diazépam (7o,3 mg : dose moyenne),
- o,9o mg/Kg/h et o,79 mg/Kg/h respectivement pour les anesthésies volatiles au méthoxyflurane induites par le thiopental (86,7 mg : dose moyenne) et le propanidide (66,4 : dose moyenne),
- et seulement de o,7 mg/Kg/h pour les anesthésies métaboliques au 4-OH (dose moyenne : 94,77 mg),

- de o,6 mg/Kg/h pour les anesthésies steroïdes (dose moyenne : I05,3 mg),
- de o,53 mg/Kg/h pour les anesthésies volatiles au méthoxyflurane induites par hydroxydione (dose moyenne : 84,6 mg).

Notons au passage que les doses pondérales horaires les plus faibles sont trouvées lors des anesthésies métaboliques et steroïdes.

Le nombre insignifiant de décurarisation artificielles réalisées, dont nous ne sommes absolument pas partisan quelque soit le mode d'anesthésie utilisé, témoigne également des doses modérées de myorelaxants nécessaires (Tableau XIII).

L'anesthésie générale chirurgicale équilibrée par l'association du mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol entraîne donc un minimum de répercussions sur le plan de l'efficacité ventilatoire et sur celui de l'adaptation des patients à une prothèse ventilatoire.

TABLEAU XIV

Incidences sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazepam	Méthoxyflurane	Halothane	TOTAUX	Pourcentages
Bradycardies (< à 6o puls/mn)	3		I	8	6		I	I9	I,3
Fréquences cardiaques dans les limites anesthésiques normales	II4	38C	I4	272	59	9I	329	I259	93,5
Tachycardies (> à I20puls/mn	IO	8	2	20	I2	7	I3	72	5,2
Hypertensions artérielles		I	2	47	8			58	4,3
T.A.inchangées ou hypotensions discrètes	II4	337	5	244	66	98	255	III9	83
Hypotensions artérielles relatives(Mx à 7-8cm/Hg)	IC	37	9		I		67	I24	9,2
Collapsus (TMx < 7cmHg)	3	I3	I	9	2		2I	49	3,5
Analeptiques et tonicardiaques= nombre	6	26	5	9	4	I	20	7I	5,I
Calcium	2	I7	2	3			5	29	2,I5
Glucosé hypertonique	3	I8	2	6	4	I	IC	44	3,2
Heptaminol		3	2	3			4	I2	o,9
Hémisuccinate d'hydrocortisone	I			I			2	4	0,3
Ephédrine					I		I	2	o,I5
Néosynéphrine	I	I						2	0,I5
Ouabaïne			I				2	3	0,2
Lanatoside C	2		I	2			2	7	0,5
Saignement accru	4	I		I5				20	I,5

VII) Les répercussions cardio-vasculaires.

L'inhibition réticulaire et hypothalamique entraînée par le déhydrobenzpéridol est-elle suffisante pour assurer à ces anesthésies équilibrées une protection suffisante et des valeurs cardio-vasculaires favorables ? L'exploitation statistique de nos I35o observations va essayer de répondre à cette question.

a) Incidence sur la fréquence cardiaque

(Tableau XIV)

Les répercussions sur la fréquence cardiaque sont insignifiantes. Dans la majorité des observations (I259) le pouls est resté dans des fréquences anesthésiques courantes, entre 6o et I2o puls./mn. Nous avons noté, à 72 reprises, une tachycardie exédant I2O puls./mn. et à I9 reprises seulement une bradycardie inférieure à 6o puls./mn.

L'introduction systématique dans nos prémédications d'agents anti-cholinergiques n'est sans doute pas étrangère à cette absence de manifestations bradycardiques ; on doit noter en particulier qu'au cours de 3oo anesthésies métaboliques, les effets conjugués du 4 - OH, de la dextromoramide et du déhydro-benzpéridol n'ont entraîné qu'à huit reprises une bradycardie inférieure à 6o puls./mn.

b) Action antiadrénaline du R 4749

(Tableau XIV)

L'action anti-adrénergique du déhydrobenzpéridol est assez constante. Nous n'avons noté que 58 observations d'hypertensions

artérielles per-opératoires, dont 47 en anesthésie par le 4-OH et huit lors de narcose au diazépam.

c) Action neuroplégique périphérique :

Action vasoplégique du R 4749 limitée (Tableau XIV)

L'effet vasoplégique proprement dit du R 4749 est resté limité. Nous avons en effet constaté des valeurs tensionnelles normales ou discrètement abaissées (en dehors de certaines hypotensions d'induction limitées à quelques minutes) dans la majorité de nos observations : III9 observations sur I350.

Au cours de I24 anesthésies (dont 67 à l'halothane, 37 barbituriques et Io vigiles), une hypotension artérielle relative, avec une tension maximale située entre 7 et 8 cm. de mercure s'est produite.

Enfin nous avons relevé 49 cas de collapsus, défini par une tension maximale inférieure à 7 cm de mercure, dont 2I sous halothane, I3 sous narcose barbiturique et 9 sous anesthésie métabolique. Mais ces chutes tensionnelles ne revêtirent aucun caractère de gravité ; elle restèrent toutes limitées à une tension maximale supérieure à 5 cm de mercure et répondirent aux thérapeutiques tonicardiaques ou analeptiques courantes.

Observations n° 4728

Myringoplastie. Tension artérielle de 8/5 à 5,5/4 pendant dix minutes, juste après anesthésie locale Procaïne - Adrénaline. Pas de traitement.
Retour de la tension artérielle à I0/6 quinze minutes plus tard.

La seule exception à ce caractère de bénignité a revêtu l'allule d'un phénomène d'idiosyncrasie :

Observations n° 4380

Mr.C... Albert, 20 ans. Bon état général.

Tension artérielle préopératoire à II/7 cm de mercure.
Prémédication : Pancodone : une ampoule + Priamide : 2 mg +
R 4749 : 7,5 mg.
Diagnostic : gynécomastie.
Intervention : biopsie - exérèse. Durée 35 mn.
Sujet calme, somnolent, ataraxique. Pupilles en myosis.
On injecte I,5 ml de mélange.
La tension artérielle passe de 8/5 à 3/0.
On injecte 20 ml de glucosé à 3o p. Ioo.
La tension artérielle remonte pendant Io mn. à 6/3 cm de mercure, puis retombe à 3 cm de mercure.
On injecte alors Io mg. de néosynéphrine diluée, on perfuse du P.V.P. La tension remonte à II,5/6 cm de mercure et se maintient ensuite à IO/6 cm de mercure.
L'intervention est poursuivie sous anesthésie locale.

Les thérapeutiques mises en oeuvre au cours de ces hypotensions artérielles d'origine vasoplégique montrent bien que nous n'avons jamais été sérieusement inquiétés (Tableau XIV).

Sur 7I interventions correctrices de ces états de vasoplégie, on note surtout des injections de sérum glucosé hypertonique à 3o p.Ioo (44 observations), de Calcium (29 observations), d'heptaminol (I2 observations).

Dans dix observations, on a relevé l'injection de tonicardiaques majeurs (ouabaïne: 3 observations, lanatoside C : 7 observations) justifiées par l'état cardiaque antérieur.

Dans quatre observations seulement, on peut relever l'intervention de sympathomimétiques vrais : éphédrine dans deux cas et néosynéphrine dans deux autres cas.

Par ailleurs à quatre reprises, nous avons utilisé de l'hémisuccinate

d'hydrocortisone.

La plupart des état d'hypotension réagirent surtout à l'accélération des perfusions de macromolécules ou de sérum glucosé hypertoniques et à l'injection de Calcium (" vrais " analeptiques selon LABORIT); très exceptionnellement, on a eu recours aux vasopresseurs majeurs. Les incidences vasoplégiques du mélange N.A. ne furent jamais, dans ces conditions, prolongées plus de trente minutes. Dans l'ensemble, le remplissage vasculaire nécessaire fut relatif.

d) Action " anti-choc "

Quant à la protection elle-même, jugée sur la stabilité des valeurs cardio-vasculaires, elle s'est révélée globalement satisfaisante, sans atteindre cependant la régularité linéaire qu'on peut constater dans les anesthésies potentialisées par des agents neuroplégiques dérivés de la phénothiazine ou lors d'utilisation d'un mélange neuroleptanalgésique utilisant la phénopéridine.

Sans la proposer comme modèle, on peut quand même estimer que l'association de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol procure une stabilité du pouls et de la tension artérielle suffisante lors des fortes stimulations chirurgicales. Cette protection s'explique par l'analgésie renforcée de la dextromoramide et par l'inhibition réticulo-hypothalamique due au R 4749.

VIII) La régularité de l'Anesthésie Générale chirurgicale

Une anesthésie générale est jugée satisfaisante ou non suivant la protection qu'elle confère, mais aussi selon la régularité de ses effets.

Or les signes de surveillance de ces anesthésies équilibrées par le mélange N.A. sont suffisamment éloquents pour que l'anesthésiste puisse gouverner aisément son acte. La constatation d'une peau sèche et chaude, d'une pupille en myosis, d'une tension artérielle qui ne réagit pas lors des stimuli chirurgicaux et d'un pouls qui ne s'accélère pas sont des signes toujours rassurants.

A l'exception de certaines anesthésies équilibrées où le diazépam nous a fourni la composante narcotique et au cours desquelles la régularité de l'anesthésie fut mis subitement en défaut (dix observations), nous n'avons jamais été surpris par des réactions motrices désagréables du malade. Du reste le déhydrobenzpéridol déprime le tonus musculaire et cette hypotonie, qui permet une réduction importante des doses de myorelaxants (c.f. le tableau IX déjà étudié), est une ultime garantie lorsqu'au cours d'une anesthésie mal surveillée, le patient tente de traduire par des réactions motrices un défaut de protection ; tout se limite alors à un froncement des sourcils ou à une crispation digitale.

Avec un minimum d'entraînement et en acceptant une modification radicale des signes de surveillance, on peut soutenir que l'anesthésie équilibrée par le mélange N.A. est dotée d'une régularité d'effets assez surprenante.

TABLEAU XV.

La qualité du réveil en fin d'intervention

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4 -OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	TOTAUX	Pourcentages
Réflexes végétatifs	I	45	4	68	3	25	56	2I2	I5,6
Mouvements volontaires	4	I0I	3	I00	33	35	I36	4I2	30,4
Réactions à l'appel	I6	I3o	8	94	28	27	III	4I4	30,6
Paroles spontanées ou tonus psychique normalisé	I06	II2	2	38	3	II	40	3I2	23,4

IX) La période de réveil

Dès la fin de l'intervention, l'état des patients a été noté dans toutes nos observations. Nous avons ainsi trouvé que (Tableau XV) :

- 2I2 malades ne présentaient que des réflexes végétatifs (68 sous narcose métabolique,
56 après anesthésie à l'halothane induite par thiopental,
45 après anesthésie barbiturique,
25 sous anesthésie au méthoxyflurane,
et seulement quatre avec anesthésie stéroïde et trois après diazépam).
- 4I2 malades effectuaient des mouvements volontaires,
- 4I4 malades obéissaient et exécutaient les ordres donnés,
- 3I2 malades parlaient spontanément ou présentaient un tonus psychique pratiquement normalisé.

L'évolution immédiate dans les premières heures est ensuite différente selon le type de narcose administrée. Les étapes du réveil jusqu'à l'élocution spontanée sont généralement franchies rapidement, mais la récupération d'un tonus psychique normal se fait plus rapidement et plus franchement après anesthésie métabolique, stéroïde ou à l'halothane.
Chez presque tous les patients existe cependant une phase de vigilance assez prolongée avec somnolence pendant quelques heures.
La récupération d'un tonus psychique normal est cependant nettement plus prolongée lorsque le thiopental a été employé ; puis

lorsqu'il s'agit d'une neuroleptanalgésie pure; enfin les délais les plus longs de restitution de l'activité psychique ont été l'apanage nettement marqué des narcoses induites par le diazépam; on peut dans ces cas chiffrer le délai au double de ce qu'il représente en moyenne dans tous les autres types d'anesthésies.

Ainsi, si l'on met à part le cas du diazépam et du méthoxyflurane (en raison d'une désaturation très prolongée), on peut mettre en exergue ces qualités du réveil de nos anesthésies équilibrées :

- rapidité des étages jusqu'à l'état vigile,
- persistance de cet état vigile,
- calme du réveil : l'analgésie débordant la période hypnotique.

TABLEAU XVI

Suites post-opératoires

	Anesthésies vigiles	Thiopental	Hydroxydione	4-OH	Diazépam	Méthoxyflurane	Halothane	TOTAUX	Pourcentages
Nausées	3	8	4	32	6	8	I4	75	6
Vomissements	3	7	I	25	4	6	22	68	5
Epigastralgies				2			I	3	o,22
Hoquet				I	I			2	o,I5
Rétention urines				3	I		I	5	o,4
Hémorragie locale				I				I	o,07
Collapsus post-opératoire				2				2	o,I5
Décés	I	I		3				5	o,4
Troubles ventilatoires							3	3	o,22
Tétanie							I	I	o,07
Confusion mentale					I			I	o,07

X) Les suites opératoires (Tableau XVI)

Nous ne ferons qu'énumérer les incidents exceptionnellement rencontrés :

- deux cas de hoquet (un après 4-OH et un après diazépam),
- trois cas d'épigastralgies (deux après 4-OH et un après halothane),
- cinq cas de rétention d'urines (trois après 4-OH, un après diazépam, un après halothane),
- une hémorragie locale (après 4 -OH)
- une fibrinolyse (après halothane) - Tableau XIII -,
- deux collapsus cardio-vasculaires par sous-compensation sanguine peropératoire (après 4 -OH),
- trois observations de troubles ventilatoires rapidement amendés (après halothane),
- un cas de tétanie (après halothane),
- un cas de confusion mentale (après diazépam),
- un cas de déambulation nocturne (après diazépam).

L'incidence la plus fréquente est digestive : nous avons pu noter 75 observations de nausées simples et 68 observations de vomissements ou de régurgitations après absorption liquidienne trop précoce dans les suites opératoires. Le maximum de fréquence affecte les anesthésies métaboliques (25 observations) et les anesthésies à l'halothane (22 observations). On note seulement 7 cas de vomissements après anesthésie au thiopental, 6 cas après anesthésie volatile au méthoxyflurane, 4 cas après anesthésie au diazépam, 3 cas après anesthésie vigile, et enfin I cas après anesthésie métabolique au 4 -OH.

Nul doute que l'influence émétisante de la dextromoramide soit ici en cause, malgré l'activité anti-émétique remarquable du déhydrobenzpéridol. Le propos n'est pas contradictoire. L'explication réside sans doute dans la brièveté plus marquée de l'action du R 4749 par rapport à la dextromoramide. Une injection complémentaire de déhydrobenzpéridol en fin d'intervention réduirait vraisemblablement l'incidence émétisante, mais au détriment de la rapidité du réveil. C'est la raison pour laquelle nous avons préféré traiter les cas de nausées et de vomissements-avec une efficacité constante du reste - par le métoclopramide (Primpéran) à raison de 2o mg. I.M. et 2o mg. I.V. dès la survenue des troubles.

Il faudrait ajouter aussi la remarque suivante : dans notre statistique les suites sont rigoureusement contrôlées ; or on sait la difficulté du contrôle dans certains centres hospitaliers qui fait apprécier l'incidence émétisante du simple au triple selon la rigueur de l'observation. Citons par exemple la statistique après méthoxyflurane recueillie par THURIES J. (1965 - Anesthésie - Analgésie - Réanimation XXII, 2 pp 337 - 338).

Nous devons pour être complets rapporter la mortalité chirurgicale globale . Cinq décés ont été enregistrés :

Observation n° G 40 :

Homme de 6o ans, atteint d'un adénome prostatique et d'une lithiase urétérale avec exclusion rénale susjacente. Anesthésie métabolique équilibrée.

Opération de MILLIN et urétérotomie dans la même séance. Aucun incident per-opératoire. Embolie pulmonaire brutale au septième jour.

Un traitement anticoagulant par troméxane avait été entrepris à la 36ème heure ; la veille de l'embolie, le taux de prothrombine était abaissé à 23 p. Ioo et le test de tolérance à l'héparine à I unité d'héparine était allongé de 5o p. Ioo par rapport au témoin.

Observation n° G II3 :

Femme de 89 ans, Fracture du col du fémur. Enclouage.
Anesthésie générale métabolique équilibrée par le mélange N.A.
Intervention et suites sans incident.
Traitement anticoagulant à la 48ème heure.
Décés le cinquième jour dans une crise d'O.A.P.

Observation n° G 279 :

Homme de 57 ans, atteint d'un cancer recto-sigmoïdien.
Résection et anus transverse droit - Durée 5 h I5 mn.
Anesthésie métabolique équilibrée très satisfaisante.
Réaction à l'appel en fin d'intervention. Embolie pulmonaire massive au septième jour post-opératoire.
Tentative d'opération de Trendelenbourg - Echec et décés.

Observation n° P 4604

Vieillard de 76 ans, artério-scléreux, insuffisant cardiaque et coronarien.
Intervention en urgence pour une désobstruction fémorale itérative et une amputation de cuisse controlatérale.
Induction barbiturique (2oo mg) et mélange N.A. à la demande (4 mg. de dextromoramide).
Intervention sans incident. Réactions à l'appel sur table.
Décés à la 48ème heure (thromboses multiples extensives).

Observation n° N.A. 3291

Accident de la circulation. Traumatisme crânio-encéphalique et traumatisme thoracique fermé avec volet costal. Emphysème rapidement extensif. Etat de choc.
Anesthésie stéroïde équilibrée par mélange N.A. Trachéotomie.
Thoracotomie exploratrice. Suture des brèches broncho-pulmonaires. Réduction du volet costal.
Suites simples sans R.P.R.

Ablation de la canule au sixième jour.
Le septième jour : constitution brutale d'un hémopneumothorax compressif, mobilisation du volet thoracique.
En cours de transport en salle d'opération : arrêt cardiaque. R.P.R. Thoracotomie. Massage direct. Reprise de l'activité cardiaque après cinq minutes de massage.
Surveillance et période de récupération pendant une heure sous R.P.R. jusqu'à disparition de la fibrillation auriculaire et d'un courant de lésion ventriculaire gauche. Après normalisation du tracé électrocardiographique, réintervention sous neuroleptanalgésie. Fixation du volet. Contrôle de brèches pulmonaires. Hémostase.
Suites opératoires : ventilation instrumentale par R.P.R., puis récupération progressive de l'autonomie ventilatoire.
Coma persistant avec signes de décérébration et troubles neurovégétatifs. Neuroplégie. Arrêt cardiaque quatre jours après la deuxième intervention.

Le bilan est cependant positif. L'évolution générale post-anesthésique est plutôt favorable si on la compare avec les suites d'anesthésies conventionnelles. Nous n'avons pas observé de complications bronchopulmonaires, ni digestives majeures ; la reprise du transit intestinal est précoce; nous n'avons administré de péristaltogènes (soit solutions hypertoniques de chlorure de sodium au troisième jour, après une restriction sodée complète systématique durant 48 heures - soit solution de sorbitol concentré) que dans les interventions qui prédisposent mécaniquement aux retards du transit, comme au cours de douglassectomies par exemple.

L'incidence thrombo-embolique est difficile à juger sur un nombre aussi réduit d'observations, d'autant plus que nous instituons systématiquement un traitement anticoagulant au

deuxième ou au troisième jour dans les suites d'interventions gynécologiques et orthopédiques majeures.

Il est également difficile de juger des suites subjectives. Mais il apparaît, en particulier après les anesthésies métaboliques équilibrées, que la reprise de l'activité physique, celle de l'appétit surviennent dans des délais étonnamment courts. L'impression domine dans ces cas d'une réduction sensible de la maladie opératoire qui raccourcit d'autant la période d'hospitalisation et celle de la convalescence.

Nous n'avons dégagé des données statistiques générales de nos I350 observations que les lignes essentielles, qui paraissent dépendre de l'association à divers narcotiques ou anesthésiques généraux du mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol.

Nous pouvons aborder maintenant l'étude des formes cliniques de ces anesthésies équilibrées, mais nous n'insisterons que sur les séries suffisamment étoffées pour nous autoriser à en tirer quelque enseignement.

Formes cliniques des anesthésies équilibrées

par le mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol

Plan

I) Anesthésies vigiles essentielles, complétées le plus souvent par une anesthésie locale (96 observations).
Schéma I.

II) Anesthésies vigiles, complétées par l'inhalation de protoxyde d'azote (3I observations).
Schéma II.

III) Anesthésies barbituriques équilibrées (388 observations).
Schéma III.

IV) Anesthésies stéroïdes équilibrées (I7 observations).
Schéma IV.

V) Anesthésies métaboliques équilibrées (3oo observations)
Schéma V.

VI) Anesthésies équilibrées utilisant le diazépam comme support narcotique (77 observations).
Schéma VI.

VII) Anesthésies volatiles au méthoxyflurane équilibrées par le mélange N.A. (98 observations).
Schéma VII, VIII et IX.

VIII) Anesthésies volatiles à l'halothane équilibrées par le mélange N.A. (343 observations).
Schémas X, XI, XII et XIII.

Les formes cliniques des anesthésies chirurgicales équilibrées par le mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol.

Nous avons établi une fiche type d'anesthésie reproduisant, à partir des moyennes calculées, un schéma standard auquel nous prions le lecteur de bien vouloir se reporter pour le détail des coordonnées cliniques afférentes au malade, à l'intervention et à l'anesthésie, dans le cadre de chaque forme clinique d'anesthésie chirurgicale équilibrée.

Nous avons utilisé le mélange de dextromoramide et de déhydrobenpéridol sous deux formes, l'une dominante, l'autre complémentaire.

La première, bien évidemment, ne constitue pas en soit une anesthésie générale chirurgicale équilibrée, mais ce que l'on entend communément sous le terme de neuroleptanalgésie.

Nous avons dissocié cette utilisation dominante du mélange N.A. selon que le protoxyde d'azote lui est ou non associé.

I) Anesthésies vigiles essentielles, complétées le plus souvent par une anesthésie locale (96 observations - Schéma I.

Il s'agit ici véritablement " d'anesthésie vigile.". Dans ce cadre entrent seulement les patients soumis à l'action unique du mélange, à la seule exception prés que dans neuf cas une dose

minime d'environ 25 mg de gallamine a été injectée. Dans ces conditions, nous sommes en présence de patients placés véritablement dans un état intermédiaire entre le sommeil anesthésique et l'état de conscience ; en effet ils obéissent aux ordres reçus, mais sont analgésiés et en état de neurolepsie : véritable état d'indifférence psycho-motrice, de prostration généralisée, de minéralisation au sens psychiatrique du terme.

Le confort des malades a été accru par une anesthésie locale ou régionale complémentaire :

- il s'agissait, dans 33 endoscopies per-orales, d'anesthésie de surface ;
- et dans 29 observations (essentiellement des interventions ophtalmologiques, oto-rhino-laryngologiques ou maxillo-faciales) d'anesthésie par infiltration ou bloc régional.

Dans 34 cas, on ne pratiqua aucun barrage périphérique : il s'agissait essentiellement d'actes d'endoscopies urologiques, comme des cystoscopies ou des U.P.R. ,mais aussi des dilatations urétrales et des discographies.

Chez tous ces malades, l'anesthésie de base ne fût pas complétée d'inhalation de protoxyde d'azote. Si quelques patients inhalèrent de l'oxygène pur, la plupart ventilèrent à l'air libre. Dans ces conditions, on administra une dose moyenne de dextromoramide de 3,74 mg, soit une dose pondérale horaire de 0,053 mg/Kg/h. Assez souvent (il s'agissait essentiellement de bronchoscopies) on utilisa un mélange triple de déhydropenzpéridol.

Nous rappelerons l'emploi antérieur de l'association de dextromoramide et d'haloanisone lors de 164 bronchoscopies sous neuroleptanalgésie (THURIES J. et Coll. 1964). Il semblerait finalement que le déhydrobenzpéridol ait prévalu parce que son association à la dextromoramide entraîne une ventilation meilleure et une stabilité cardio-vasculaire de qualité supérieure.

Signalons cependant la survenue de trois échecs dont l'un au cours d'une oesophagoscopie. Les deux autres (bronchoscopies très difficiles) furent reprises avec succès quelques jours plus tard après une meilleure préparation des sujets.
Exception faîte de ces échecs techniques, nous avons noté le le confort chirurgical pour l'ensemble des interventions pratiquées. D'une enquête faite sur les patients eux-mêmes, il résulte que :

a) sur le plan subjectif :

- l'analgésie fut totale dans 82 cas,
- l'analgésie ne fut que partielle dans sept observations,
- sept autres patients déclarèrent avoir beaucoup souffert lors des explorations (cinq cystoscopies, une bronchoscopie et une oesophagoscopie).

b) sur le plan objectif :

- 78 sujets ne présentèrent aucune réaction motrice,
- 13 patients présentèrent des réactions motrices discrètes, mais ils restèrent cependant parfaitement coopérants.
- 5 patients seulement présentèrent de vives réactions motrices; il fallu accroître les doses de mélange N.A. pour poursuivre les explorations engagées.

Par ailleurs, en chirurgie O.R.L., la satisfaction du chirurgien ne fut pas toujours totale ;

- dans une intervention de CALDWELL-LUC, celui-ci se plaignît d'un saignement modéré,
- dans une myringoplastie, d'un saignement important,
- et au cours d'une rhinoplastie et d'une myringoplastie d'un saignement très gênant.

Dans ces quatres observations, on améliora sensiblement le confort chirurgical par l'injection d'acide epsilon amino-caproïque (quatre grammes).

Cependant, il reste qu'au cours de ces différentes explorations endoscopiques et ces interventions de chirurgie spécialisée, le confort des malades est dans l'ensemble de très grande qualité. La sécurité du patient est totale, les endoscopies considérablement facilitées. L'anesthésie de base et l'analgésie procurées à ces patients par le mélange N.A. a réellement transformé leur sort et amélioré les conditions techniques opératoires.

SCHEMA I

Anesthésies vigiles essentielles,

complétées par une anesthésie locale.

96 observations

Poids moyen : 68,6 Kg

Durée moyenne : 62 mn

Dextromoramide :

dose moyenne par patient : 3,74 mg

dose pondérale horaire : o,o53 mg /Kg/h.

R 4749 :

mélange simple : I3 observations

mélange double : 47 observations

mélange triple : 36 observations

Gallamine :

9 observations : dose moyenne : 24,4 mg

dose pondérale horaire :

o,35 mg/Kg/h

Anesthésie locale associée :

de surface : 33 observations

par infiltrations : 29 observations

pas d'anesthésie locale : 34 observations

II) Anesthésies vigiles complétées par l'inhalation de protoxyde d'azote (3I observations)• Schéma II

Ces neuroleptanalgésies sont bien définies à l'heure actuelle ; nous ne nous y étendrons pas, elles furent établies à titre d'essai et de démonstration.

Les doses de mélange nécessaires sont renforcées (aussi la dose pondérale horaire de dextromoramide est de 0,053 mg/Kg/h); le mélange triple de déhydrobenzpéridol est généralement adopté; un relaxant musculaire fréquemment, et une anesthésie locale ou régionale parfois, doivent être associés ; tout ceci est connu et certains inconvénients dénoncés plus haut, telle la dépression ventilatoire nécessitant une ventilation manuelle ou instrumentale complémentaires.

Cette technique renforce la composante analgésique sans pour autant améliorer le confort du malade tandis que les servitudes anesthésiques sont plus grandes. La neuroleptanalgésie déséquilibre l'anesthésie générale au profit de l'analgésie essentiellement, de même que les anesthésies classiques étaient à prédominance narcotique. Peut-être un juste milieu serait-il préférable ?

SCHEMA II

Anesthésies vigiles complétées

par le protoxyde d'azote

3I observations

Poids moyen : 64,35 Kg

Durée moyenne : 63 mn

Dextromoramide :

dose moyenne par patient : 3,6I mg

dose pondérale horaire : o,o53 mg/Kg/h

R 4749

mélange simple : 2 observations

mélange double : I3 observations

mélange triple : I6 observations

N2O seul associé : I8 observations

N2O + relaxants associés : I3 observations

gallamine : II observations : dose moyenne : 6I,8 mg

dose pondérale horaire :

o,9I mg/Kg/h

Oxydipentonium : 2 observations

Anesthésie locale : 4 observations

III) Les anesthésies barbituriques équilibrées

(388 observations). Schéma III.

Une étude de l'anesthésie barbiturique balancée par la dextromoramide a été développée antérieurement (THURIES J. et Coll. I965) et son évolution sous l'influence des adjuvants analgésiques et neuroleptiques reprise plus recemment (THURIES J. et Coll. I966.) Le lecteur intéressé trouvera tous les détails afférents à cette technique dans les publications citées en référence. Nous nous contenterons, pour notre part, de retracer en quelques lignes l'essentiel de cette évolution.

L'audience du thiopental aurpès des malades et des chirurgiens n'est pas un mythe : cette induction est réclamée pour son confort. L'anesthésiste apprécie également la rapidité de ses effets narcotiques en qualité d' " agent - starter ". Cependant, malgré son succés, il ne faut pas perdre de vue qu'il est avant toute chose un narcotique puissant dont la dépression centrale diffuse électivement aux centres ventilatoires.

Sous l'influence des adjuvants de l'anesthésie générale, on assiste de jour en jour à une réduction de la composante narcotique procurée par le thiopental, en témoignent les posologies pondérales horaires du thiopental calculées par le même auteur sur un ensemble de 3 383 anesthésies :

- I2,92 mg/Kg/h en anesthésie combinée thiopental - curare,
- 8,86 mg/Kg/h en anesthésie balancée par la péthidine,
- 5,I4 mg/Kg/h en anesthésie potentialisée par le " Dipdol ",
- 9,24 mg/Kg/h en anesthésie potentialisée par la dextromoramide,
- 5,24 mg/Kg/h en anesthésie équilibrée par le mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol.

La réduction de la posologie du thiopental est la plus nette pour les associations de " Dipdol " et du mélange N.A., atteignant plus de 5o p. Ioo par rapport aux doses de barbituriques utilisées dans les anesthésies combinées thiopental - curare. La dose totale moyenne en anesthésie barbiturique équilibrée par le mélange N.A. est de 329,4 mg par patient.

Cette épargne barbiturique est inversement liée à l'inflation des doses en agent analgésique qu'autorise, en régime ventilatoire spontané, l'emploi du R 4749, grâce à son action antagoniste de la dépression ventilatoire : o,o28 mg/Kg/h de dextromoramide dans les anesthésies balancées par cet agent contre o,o5o mg/Kg/h de dextromoramide dans les anesthésies équilibrées par le mélange N.A.

Bien plus qu'une simple épargne barbiturique, l'emploi du mélange N.A. autorise un équilibre des différentes composantes de l'anesthésie générale, réduit l'usage du thiopental à l'obtention d'un sommeil médicamenteux essentiellement confortable, diminue l'intoxication anesthésique, fait appel à des agents protecteurs du système neuro-végétatif et réalise une approche vers une orientation métabolique de l'anesthésie générale.

Cette anesthésie barbiturique équilibrée par le mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol, en se substituant aux anesthésies combinées ou balancées, pourrait prendre la place obscure mais méritoire d'une anesthésie de routine sûre et confortable.

SCHEMA III

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire

d'anesthésie barbiturique

388 observations

Poids moyen : 65,2 Kg

Durée moyenne : 58 mn

Thiopental :

Induction : dose moyenne : 255 mg

dose pondérale horaire : 4,05 mg/Kg/h

Dose totale:moyenne : 5, 24 mg/Kg/h

Recharges barbituriques : 215 observations

Dextromoramide:

dose moyenne : 3,20 mg

dose pondérale horaire : 0,050 mg/Kg/h

R 4749 :

mélange simple : 17 observations

mélange double : 280 observations

mélange triple : 91 observations

Relaxants musculaires:

Gallamine : 319 observations : dose moyenne : 68,5 mg

dose pondérale horaire : 1,08 mg/Kg/h

d. Tubocurarine : 1 observation

Suxaméthonium : 35 observations

Oxydipentonium : 17 observations

Piprocurarium : 6 observations

Pas de myorelaxant : 10 observations

IV) Les anesthésies stéroïdes équilibrées

(I7 observations). Schéma IV.

Disposant seulement d'un petit nombre de ce type d'anesthésie, nous ne nous y étendrons que fort peu.

Nous ne ferons que signaler la réduction sensible des doses d'hydroxydione, en priant le lecteur de bien vouloir se rapporter, pour une étude plus détaillée, aux travaux de THURIES J. et Coll. I966, et à la thèse de CLAUSS E., élaborée à partir des mêmes observations.

Ainsi la dose pondérale horaire d'hydroxydione décroît suivant les associations dans l'ordre suivant :

- I3,7 mg/Kg/h dans les narcoses stéroïdes pures,
- I2,3 mg/Kg/h dans les narcoses combinées,à des agents myorésolutifs
- Io mg/Kg/h dans les narco-analgésies par la péthidine,
- 8,88 mg/Kg/h dans les narco-analgésies par la dextromoramide,
- 8,75 mg/Kg/h dans les narcoses potentialisées par le " Dipdol ",
- 5,27 mg/Kg/h dans les narcoses équilibrées par le mélange N.A.

Cette réduction de la composante narcotique de l'anesthésie générale n'entraîne cependant pas ici (comme dans le cas précédent) une augmentation proportionnelle des doses de dextromoramide (cf. Tableau IX des posologies) : la posologie pondérale horaire est parmi les plus basses relevées (o,o24 mg/kg/h). Ceci souligne l'activité analgésique propre de l'hydroxydione et l'ensemble des chiffres met en évidence un phénomène de potentialisation assez net lorsque l'hydroxydione représente le support narcotique de ces anesthésies équilibrées.

SCHEMA IV

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire

d'anesthésie stéroïde

I7 observations

Poids moyen : 6I,6 Kg

Durée moyenne : I82 mn

Hydroxydione :

dose moyenne : 98o mg

dose pondérale horaire : 5,27 mg/Kg/h

4 recharges narcotiques

Dextromoramide :

dose moyenne : 4,54 mg

dose pondérale horaire : o,o24 mg/Kg/h

R 4749 :

mélange simple : 9 observations

mélange double : 5 observations

mélange triple : 3 observations

Relaxants musculaires :

Gallamine : I5 observations : dose moyenne : Io5,3 mg

dose pondérale horaire : o,6 mg/Kg/h

d. Tubocurarine : 2 observations

V) Les anesthésies métaboliques équilibrées

(3oo observations). SChéma V.

La pratique de l'anesthésie métabolique équilibrée a subi une certaine évolution, en particulier quant à l'induction.
Au début l'induction était facilitée par une petite dose de thiopental (I25 mg en moyenne par patient).
Cette dose minime, si elle ne raccourcissait guère la période de latence du 4 - OH, avait l'intérêt d'éviter les mouvements cloniques.
Mais en augmentant dès l'induction les doses de mélange N.A., on peut se dispenser de tout appoint barbiturique sans que pour autant les clonies apparaissent. Sur le plan doctrinal, ce non - recours au thiopental permet une meilleure approche de l'optimum métabolique.
Cependant il reste l'inconvénient de la longue période de latence du 4 - OH (induction habituellement supérieure à I5 minutes).
Actuellement THURIES J. et Coll. ont montré que ce délai était considérablement raccourci grâce à l'emploi du propanidide.
Leur protocole, complifié à l'extrême, confère à cette combinaison narcotique propanidide - 4 -OH le caractère ultra-court qui a fait le succès de l' " induction - starter " de la narcose barbiturique.
Voici le protocole : une séquence inductive par un mélange de propanidide (8 à Io mg/Kg) et de succicurarium (o,25 à o,5o mg/Kg) permet l'intubation dans la première minute de la narcose ; l'intervention peut commencer aussitôt, tándis que, sans délai, le 4 -OH est injecté et l'anesthésie générale complétée et équilibrée par des doses fractionnées de mélange N.A.

Le relai est établi sans difficulté et il faut souligner d'emblée l'intérêt de cette technique qui joint à la rapidité de l'induction, l'atoxicité de l'acte anesthésique, simplifiant à l'extrême l'évolution de la maladie opératoire, en particulier celle des malades fragiles pour lesquels une intervention importante prend des proportions inquiétantes.

Le 4 -OH, hormis quelques exceptions chez l'enfant ou le vieillard, ne peut donner qu'une narcose et il s'avère indispensable de lui associer un agent myorésolutif, un agent analgésique et un facteur de protection neuro-végétative.
La réduction posologique du 4 -OH est d'autant moins un point à débattre qu'il s'agît d'un substrat. La dose à injecter reste donc fonction de la longueur de l'intervention et, dans nos observations, nous n'avons pas réduit cette composante narcotique atoxique au profit d'un renforcement des doses de dextromoramide.
Ainsi pour nos 3oo patients, nous avons une posologie pondérale horaire de 4 - OH de o,o37 mg/Kg/h correspondant à une dose moyenne de 5,o4 mg par anesthésie dont la durée moyenne a dépassé deux heures.

Il s'est dégagé de l'observation de ces anesthésies métaboliques équilibrées, réservées aux cas importants, que l'injection en quantité suffisante du mélange N.A. apporte une protection efficace ; ainsi, les effets hypertenseurs du 4 - OH ne se développent pas ou peu et un état de vasoplégie relative se manifeste.

Cet état de vasoplégie devient manifeste si, à la suite de modifications dans la position du malade au cours ou en fin

d'intervention, on assiste à une importante redistribution de la masse sanguine circulante qu'objective une onde subite d'hypotension artérielle.

Ceci s'observe en particulier lorsque le patient est mis en position de Trendelenbourg ou en position gynécologique.

Nous illustrerons ces faits par l'exposé de l'une de nos observations (n° G 338) :

Mad.H...Huguette, 43 ans, 75 Kg., I,7o m.

Risque 3 (H.V.G. - Coronarite).

- Prémédication : Péthidine Ioo mg - Prométhazine 5o mg - Hydergine I ampoule.
- Induction par propanidide (75o mg) et succicurarium (2o mg) ;, Intubation, puis 4 - OH: 3 g.
- Maintien par N 2 O et O2 , gallamine et mélange dextromoramide et R 4749.
- Premier temps opératoire : colpo-périnéoraphie antérieure et postérieure - durée I h. - parfaite stabilité cardio-vasculaire qui autorise à compléter l'intervention par une hystérectomie totale (fibrome).
- Au moment où la malade est remise de position gynécologique en décubitus horizontal, chute de la tension artérielle de I5/9 à 9/6 cm. de Hg.
  On injecte I g. de calcium. Cinq minutes plus tard, la tension artérielle est revenue à I4/ 9 cm. de Hg.

Il nous a semblé ainsi que la narcose métabolique au 4- OH est parfaitement équilibrée par le mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol. Sa valeur anesthésique peut-être actuellement accrue par la possibilité de réaliser une induction instantanée grâce au propanidide.

SCHEMA V

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire
d'anesthésie métabolique par le 4 -OH

300 observations

Poids moyen : 64 Kg

Durée moyenne: 127 mn

4 - OH

Induction : dose moyenne : 3,34 g

Dose totale : dose moyenne : 4,08 g

dose pondérale horaire : 30,12 mg/Kg/h

Dextromoramide

Dose moyenne : 5,04 mg

Dose pondérale horaire : 0,037 mg/Kg/h

R 4749 :

mélange simple : 1 observation

mélange double : 172 observations

mélange triple : 127 observations

Relaxants musculaires

Gallamine : 244 observations : dose moyenne : 94,77 mg

dose pondérale horaire : 0,7 mg/Kg/h

d.Tubocurarine : 52 observations

Pas de myorelaxant : 4 observations

VI) Anesthésies équilibrées utilisant le diazépam comme support narcotique (71 observations) Schéma VI.

Dans cette série relativement courte, le support narcotique du complexe anesthésique équilibré est représenté par le diazépam. C'est peut-être outre-passer la terminologie que de parler dans ce cas de support narcotique, car le diazépam n'est pas vraiment un agent narcotique. Administré par voie veineuse cependant, il est doté indiscutablement d'effets hypnotiques, nous l'avons utilisé à titre d'agent inducteur. Il permet en effet une induction très rapide dont le confort apporté à l'opéré n'est pas sans analogie avec celui de l'induction barbiturique. Le sommeil médicamenteux procuré par le diazépam s'apparente à un profond sommeil naturel qu'accentuent les effets amnestiques qui lui sont liés, effets très utiles, sinon indispensables quand on sait que la réflectivité n'est que peu déprimée.

L'association d'un mélange N.A. représente donc dans ces conditions un élément indispensable de " mutation " d'un sommeil superficiel en sommeil anesthésique vrai (CAMPAN).
De même l'adjonction d'un agent analgésique se révèle indispensable. Il nous semble que la dextromoramide soit beaucoup plus appropriée que le fentanyl ou la phénopéridine, si l'on veut conserver à la ventilation du patient son caractère spontané. En effet, le diazépam est dépresseur de la ventilation et il est habituel de devoir assister la ventilation au moins jusqu'au moment de l'incision.
A la base de notre préférence pour la dextromoramide plutôt que pour le fentanyl ou la phénopéridine, il y a les effets dépresseurs ventilatoires respectifs de chacun et l'effet compensateur du

R 4729.

Mais à propos de l'agent neuroleptique, la question peut se poser de son utilité puisque le diazépam n'est pas dénué lui-même d'action neuroleptique. Mais nous l'utilisons à une dose si faible (0,5 mg/Kg/h) que la protection est relative ; d'ailleurs, nous ne répétons pas les doses, le mélange N.A. assurant le maintien ultérieur de l'anesthésie chirurgicale.

Il ressort de nos observations, un net effet potentialisateur du diazépam. D'une part, la posologie du mélange N.A. est réduite par rapport à celle atteinte avec un autre agent hypnotique. D'autre part, on observe une nette potentialisation sur la dépression ventilatoire; administrons le mélange avant l'injection de diazépam, à doses non apnéisantes, par injections fractionnées et étalées : la dépression réalisée quelques instants après l'administration du diazépam confine à l'apnée. L'inhibition des centres ventilatoires, pour forte qu'elle soit, demeure brève; l'assistance ventilatoire n'est nécessaire que quelques minutes. Pour des raisons horaires, la reprise nette et efficace de la ventilation spontanée coïncide le plus souvent avec l'incision opératoire, excitation suffisante généralement pour réactiver les centres ventilatoires.

Ce type d'anesthésie est remarquable par la stabilité cardio-vasculaire qu'il présente, la tension artérielle se maintenant en plateau, à un niveau sous-dénivelé de 10 à 30 p. 100, avec un écart de la tension différentielle, la circulation périphérique se montrant excellente. Cette grande stabilité semble être redevable des effets protecteurs conjugués du diazépam et du R 4729.

Néanmoins, c'est au cours de ces anesthésies, que se révèle l'irrégularité de la narcose ; assez souvent, Io fois sur 77, notre vigilance a été mise en défaut. A la différence des autres anesthésies équilibrées où le réveil est précédé de signes d'alerte tels que froncement des sourcils, mouvements digitaux, ici le réveil se fait brutalement, la surveillance étant plus délicate surtout lorsqu'il s'agît d'un sujet jeune et résistant.

A cet inconvénient s'en ajoutent d'autres plus graves concernant les suites opératoires.

Si le patient est vigile habituellement dans des délais corrects, il le reste plusieurs heures, gravissant très lentement toutes les étapes qui séparent l'état de sous-conscience de celui de pleine conscience, le tout entrecoupé de longues pauses faites d'un sommeil naturel.

Il nous est apparu aussi le développement, inhabituel dans les autres anesthésies d'une amnésie antérograde (et pourtant la scopolamine n'a été utilisé en prémédication que dans dix cas).

Pour que notre critique soit complète, il nous faut signaler encore deux incidents ;

- l'un est un cas de confusion mentale caractérisé avec fabulation et tendance logorrhéique ; l'état confusionnel persista pendant 36 heures.
- l'autre est un cas d'agitation au sens psychiatrique du terme, avec déambulation nocturne survenue I6 heures après l'anesthésie à l'endroit duquel nous portons un jugement sévère en raison des

dangers auxquels il a exposé notre malade.

Il se peut que l'éclosion de ces incidents ait été favorisée par l'association des deux agents neuroleptiques (diazépam et déhydrobenzpéridol)•

Néanmoins, nous sommes plutôt portés à les mettre sur le compte du diazépam puisque, sur une série dépassant actuellement deux mille cas d'emploi du R 4749, nous n'avons jamais rencontré à ce jour d'incidents analogues.

Ainsi le diazépam apparait comme une drogue aux effets psychotropes étalés.

THURIES J. et coll., 1964, en avaient déjà étudié les propriétés tranquillisantes et anxiolytiques applicables en prémédication anesthésique . Injecté par voie intra-veineuse, il acquiert un effet hypnotique vrai. Pour une posologie renforcée, il assure la protection neuro-végétative d'un neuroleptique véritable (THURIES J. et coll., 1966). Enfin et fort heureusement, les distorsions psychiques, entraînées par la drogue psycho-dysleptique qu'il peut être, restent exceptionnelles.

SCHEMA VI

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire

de narcose au diazépam

77 observations

Poids moyen : 63 Kg

Durée moyenne : 68 mn

Diazépam :

Dose moyenne : 31,56 mg

Dose pondérale horaire : 0,43 mg/Kg/h

Dextromoramide :

Dose moyenne : 3,01 mg

Dose pondérale horaire : 0,041 mg/Kg/h

R 4749 :

mélange double : 69 observations

mélange triple : 8 observations

Relaxants musculaires :

Gallamine : 73 observations : dose moyenne : 70,3 mg

dose pondérale horaire : 0,97 mg/Kg/h

Piprocurarium : 2 observations

Pas de myorelaxant: 2 observations

VII) Anesthésies volatiles au méthoxyflurane équilibrées par le mélange N.A. (98 observations). Schéma VII, VIII et IX.

Sans nous attarder sur les anesthésies volatiles par l'halothane ou le méthoxyflurane complétées par des doses fractionnées de mélange N.A. (le lecteur pouvant se référer au tableau IX pour toutes les précisions techniques), nous n'indiquerons que les raisons justifiant l'adjonction du mélange N.A. à des anesthésiques volatils aussi puissants en eux-mêmes.

Pour ce qui concerne le méthoxyflurane, nous rappelerons les travaux de THURIES J. et coll., 1965 et 1966 où est codifié la technique anesthésique au méthoxyflurane avec séquence inductive au propanidide. Si à cette forme d'anesthésie volatile le mélange N.A. a été adjoint, c'est dans le but d'en diminuer la toxicité inhérente. Anesthésique puissant, le méthoxyflurane est difficilement exploitable en raison de ses répercussions cardio-vasculaires et ventilatoires en anesthésie profonde. Pour être atoxique, la penthranisation doit rester légère. Mais pourquoi lui refuser le bénéfice d'une anesthésie équilibrée en lui adjoignant, selon les besoins, agents analgésiques, myorelaxants et neuroleptiques.

L'action analgésique propre du méthoxyflurane est mise en relief par les posologies pondérales horaires de dextromoramide utilisées : elles sont parmi les plus basses administrées, allant de o,o20 o,o24 mg/Kg/h.

Cette neuroleptanalgésie apportée trouve sa raison d'être dans les effets protecteurs relatifs du méthoxyflurane en anesthésie légère et dans l'horaire de distribution de l'anesthésique volatil.

Si l'on veut un réveil précoce, on doit couper tôt l'arrivée des

vapeurs anesthésiques. Mais de ce fait, l'arrêt de la narcose volatile reste imprécis et l'on doit établir un relais pour éviter un réveil anticipé.

Les meilleurs indications de l'emploi du mélange N.A. résident dans son utilisation en cours d'anesthésie pour diminuer globalement l'imprégnation penthranique et par suite sa toxicité, et en deuxième partie d'intervention, après l'arrêt des vapeurs de méthoxyflurane, pour permettre un réveil progressif et calme.

SCHEMA VII

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire

d'anesthésie volatile au méthoxyflurane

(après induction barbiturique)

52 observations

Poids moyen : 68 Kg

Durée moyenne: 84 mn

Thiopental :

Induction : dose moyenne : 23I,7 mg

dose pondérale horaire : 2,43 mg/Kg/h

Dose totale : dose moyenne : 265 mg

dose pondérale horaire : 2,78 mg/Kg/h

Nombre de recharges barbituriques : 23

Dextromoramide :

dose moyenne : 2,3I mg

dose pondérale horaire : o,o24 mg/Kg/h

R 4749 :

mélange simple : I5 observations

mélange double : 22 observations

mélange triple : I5 observations

Relaxants musculaires :

Gallamine : 49 observations : dose moyenne : 86,7 mg

dose pondérale horaire : o,9o mg/Kg/h

d.Tubocurarine : I observation

Piprocurarium : 2 observations

SCHEMA VIII

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire

d'anesthésie volatile au méthoxyflurane

(après induction stéroïde)

17 observations

Poids moyen : 7o Kg

Durée moyenne : 131 mn

Hydroxydione :

Induction : dose moyenne : 930 mg

Dose totale : dose moyenne : 96o mg

dose pondérale horaire : 6,28 mg/Kg/h

Dextromoramide :

dose moyenne : 3 mg

dose pondérale horaire : o,o2o mg/Kg/h

R 4749 :

mélange simple : 2 observations

mélange double : 6 observations

mélange triple : 9 observations

Relaxants musculaires :

Gallamine : 15 observations : dose moyenne : 84,6 mg

Dose pondérale horaire : o,53 mg/Kg/h

d. Tubocurarine : 2 observations

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire

d'anesthésie volatile au méthoxyflurane

(après induction au propanidide)

29 observations

Poids moyen : 63,2 Kg

Durée moyenne : 49 mn

Propanidide :

dose pondérale : Io,4 mg/Kg

Dextromoramide :

dose moyenne : 2 mg

dose pondérale horaire : o,o24 mg/Kg/h

R 4749 :

mélange double : 20 observations

mélange triple : 9 Observations

Relaxants musculaires:

Gallamine : 28 observations : dose moyenne : 66,4 mg

dose pondérale horaire : o,79 mg/Kg/h

Oxydipentonium : I observation

VIII) Anesthésie volatile à l'halothane équilibrée par le mélange N.A. (343 observations).

Schémas X, XI, XII et XIII.

Du fait de sa puissance, sa rapidité d'action, sa labilité, l'halothane est un anesthésique général d'une souplesse assez rarement rencontrée.

Néanmoins, sa puissance même réduit dans des proportions importantes sa marge de sécurité. C'est pourquoi, par l'apport de mélange N.A., on peut réduire d'autant les concentrations d'halothane et par là même sa toxicité.

Sur la nécessité d'un renfort analgésique, l'accord est facile s'il s'agît d'interventions brèves; en effet, l'effet analgésique de l'halothane n'apparaît qu'au bout d'une demi-heure d'inhalation. De toute façon, administré à faible concentration, il n'est que peu analgésique. Comme ces faibles concentrations garantissent la sécurité de ce type d'anesthésie en n'interférant pas sur l'équilibre cardio-vasculaire, il s'en suit qu'une neuroleptanalgésie associée permet de n'utiliser l'halothane qu'à des concentrations de sécurité.

D'autre part, on observe fréquemment une tachypnée avec l'emploi de l'halothane. La dextromoramide a une influence inhibitrice bénéfique dans ce cas sur la fréquence ventilatoire.

Enfin la labilité de l'anesthésique halogéné conduit à des réveils dont la précocité reste entachée trop souvent d'une agitation qui traduît une douleur peu ou mal contrôlée. L'analgésie et l'ataraxie résiduelles obtenues par le mélange N.A. ne peuvent qu'améliorer la qualité du réveil.

C'est en raison de cet ensemble de faits que nous avons été conduits à administrer le mélange N.A. au cours de 343 anesthésies à l'halothane. Les doses de dextromoramide utilisées varient selon le mode d'induction : fortes lorsque l'halothane est inhalé d'emblée (o,o46 mg/Kg/h), plus discrètes lorsque l'on facilite l'induction par une dose hypnotique de thiopental (25o mg en moyenne par sujet) ou mieux par une dose narcotique de propanidide. Ce dernier est atoxique ; il ne déprime pas les centres ventilatoires comme le thiopental, l'induction, plus instantanée, se fait véritablement en éclair ; les relais avec l'anesthésique volatil se fait sans difficulté aucune, dans des conditions de tolérance remarquable et avec une marge horaire plus que suffisante. On peut appliquer d'ailleurs toutes ces remarques, avec la même conviction, au méthoxyflurane.

Après cette induction confortable et sûre, qui ne laisse aucune empreinte sur les centres, l'intervention du mélange N.A. prévaut pour réduire la toxicité des fortes concentrations d'halothane et pour induire une analgésie et une neurolepsie résiduelles qui procureront un réveil rapidement vigile mais calme.

Ainsi le mélange N.A. apparaît largement complémentaire de l'action anesthésique de l'halothane. Il parfait efficacement la souplesse de ce type de narcose, tout en renforçant la sécurité et tout en diminuant la toxicité, valeurs toutes deux appréciables.

(Mélanges neuroleptanalgésiques complémentaires d'anesthésie générale à l'halothane .)

Concentrations des vapeurs d'halothane

		o,3 p. Ioo	o,5 p. Ioo	o,7 p. Ioo	I p. Ioo	I,5 p. Ioo	2 p. Ioo	Sup. à 2,5 p. Ioo
Maximales	Thiopental	Io	47	53	76	6o	II	
	Propanidide				6	2I	27	I6
	Halothane		I0	2	3	I		
D'entretien	Thiopental	47	II2	59	32	7		
	Propanidide	3	5	43	I9			
	Halothane	6	8	2				
TOTAUX	Maximal	I0	57	55	85	82	38	I6
	Entretien	56	I25	I04	5I	7		

SCHEMA XI

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire

d'anesthésie volatile à l'halothane

I6 observations

Poids moyen : 66 Kg

Durée moyenne : 5I mn

Dextromoramide :

dose moyenne : 2,6 mg

dose pondérale horaire : o,046 mg/Kg/h

R 4749 :

mélange simple : I observation

mélange double : I2 observations

mélange triple : 3 observations

Relaxants musculaires :

Gallamine : I5 observations : dose moyenne : 73,3 mg

dose pondérale horaire : I,3 mg/Kg/h

Pas de myorelaxant : I observation.

SCHEMA XII

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire

d'anesthésie volatile à l'halothane

(après induction barbiturique)

257 observations

Poids moyen : 65 Kg

Durée moyenne : 62 mn

Thiopental :

Induction : dose moyenne : 227,3 mg

dose pondérale horaire: 3,38 mg/Kg/h

dose totale : dose moyenne : 251 mg

dose pondérale horaire : 3,73 mg/Kg/h

Recharge barbiturique : 55

Dextromoramide :

dose moyenne : 2,5 mg

dose pondérale horaire : 0,037 mg/Kg/h

R 4749 :

mélange simple : 34 observations

mélange double : 168 observations

mélange triple : 55 observations

Relaxants musculaires :

Gallamine : 238 observations : dose moyenne : 73,09 mg

dose pondérale horaire : 1,08 mg/Kg/h

Suxaméthonium : 2 observations

Oxydipentonium : 8 observations

Pipocurarium : 2 observations

Pas de myorelaxant : 7 observations

SCHEMA XIII

Mélange neuroleptanalgésique complémentaire

d'anesthésie volatile à l'halothane

(après induction au propanidide)

7o observations

Poids moyen : 63 Kg

Durée moyenne : 39 mn

Propanidide :

dose pondérale : Io,6 mg/Kg

(5 recharges)

Dextromoramide :

dose moyenne : I,5 mg

dose pondérale horaire : o,o36 mg/Kg/h

R 4749 :

mélange double : 43 observations

mélange triple : 27 observations

Relaxants musculaires :

Gallamine : 54 observations : dose moyenne : 65 mg

dose pondérale horaire : I,54 mg/Kg/h

Suxaméthonium : I observation

Oxydipentonium : 9 observations

Piprocurarium : 4 observations

Pas de myorelaxants : 2 observations

CONCLUSION

CONCLUSION

Nous voici au terme de notre étude sur l'association de la dextromoramide et du déhydrobenzpéridol. Après un aperçu de l'évolution de l'anesthésie générale chirurgicale, nous avons rappelé des traits essentiels de la pharmacologie de la dextromoramide et du déhydrobenzpéridol. Notre étude statistique a porté sur 1350 observations d'anesthésies équilibrées par le mélange N.A. et nous avons dégagé quelques traits des différentes formes cliniques effectuées.

Tout a été dit, avec excés ou modération, sur la toxicité des anesthésiques généraux ou des narcotiques intra-veineux. A l'exception du 4 - OH, substrat hypnotique dérivé du cycle de Krebs, qui peut être utilisé sans réserve, tous les agents sont plus ou moins toxiques. Il est indéniable qu'ils plongent nos malades dans un coma, sans doute léger, sans doute réversible, mais étape avancée au-delà du sommeil physiologique. Faire à ces agents narcotiques une part prépondérante dans le contexte d'une anesthésie générale, mène inévitablement à dépasser le stade nécessaire et suffisant.

Dans cette étude, l'appoint narcotique n'a pas été négligé car il représente un élément indiscutable de confort pour l'opéré.

La protection contre la douleur et la réduction de la réaction organique à l'agression doivent s'harmoniser avec une protection psychique que seul un agent narcotique réalise efficacement.

Mais ce minimum de narcose n'est concevable qu'associé à une analgésie étendue et à une protection suffisante contre les désordres neurovégétatifs. Dans cette optique, nous avons utilisé la dextromoramide, analgésique puissant et maniable, aux effets dépresseurs ventilatoires modérés, et le déhydrobenzpéridol, protecteur neuro-végétatif confirmé et dénué d'effets vasoplégiques intenses et gênants.

Par ailleurs, l'association des deux réalise un couple particulièrement harmonieux.

Le R 4749 permettant, en régime ventilatoire spontané, d'augmenter la posologie en dextromoramide, sans pour cela réduire l'efficacité de la ventilation, tout en assurant une inhibition réticulaire et hypothalamique suffisante dans l'immense majorité des cas de la chirurgie courant.

Somme toute, il n'est pas d'anesthésie générale sans un équilibre entre une narcose discrète, élément de confort, une analgésie puissante et une protection suffisante.

Le choix de l'appoint narcotique pour des interventions d'une certaine gravité, chez des patients fragiles, peut par ailleurs s'orienter vers un hypnotique atoxique, le 4 - OH plus particulièrement.

Cette orientation n'est qu'une approche de l'anesthésie totalement atoxique et totalement contrôlée, approche récompensée justement par la constatation des suites opératoires simplifiées.

Ce faisant, l'anesthésie générale a gagné en sécurité ce qu'elle a perdu en simplicité.

VU

STRASBOURG, LE 1.Juin 1966

LE PRESIDENT DE THESE

Signé : J. WARTER

J. Warter

VU

STRASBOURG, LE 1.Juin 1966

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

Signé : J.Callot

Pour le Doyen
L'Assesseur

J. Callot

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

STRASBOURG, LE 1 Juin 1966

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE

PRESIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITE

Signé : M. BAYEN

Maurice Bayen

ÉDUCATION NATIONALE

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SYNONYMES USUELS

Acépromazine : PLEGICIL.

Amidone, méthadone : DOLOPHINE.

Anisopéridone : R I647.

Chloréthiazol : HEMINEURINE, SCTZ.

Chlorpromazine : LARGACTIL.

Chlorprotixène : TARACTAN.

Déhydrobenzpéridol : R4749 ou DEHYDROBENZPERIDOL/JANSSEN ou DROPERIDOL/LEBRUN.

Dextromoramide : PALFIUM ou R 875.

Di-amino-phényl-thiazol : DAPTAZOLE.

Diazépam : VALIUM.

DIPDOL : mélange dilué de DIPARCOL (250 mg) et de DOLOSAL (Ioo mg).

Dipipéron : R 3345.

Fentanyl : R 4263.

Gallamine : FLAXEDIL.

Gamma-OH ou gamma-hydroxybutyrate de Na ou 4-OH.

Haloanisone ou Fluanisone : SEDALANDE ou R 2028.

Halopéridol : R I625.

Halothane : FLUOTHANE.

Hydromorphone : DILAUDID.

Hydroxydione : VIADRIL G.

Hydroxyzine : ATARAX.

Isopropamide : PRIAMIDE.

Lévomépromazine : NOZINAN.

Mébubarbital : NEMBUTAL.

Mélange N.A. : mélange neuroleptanalgésique dextromoramide - R 4749.

Mépazine : PACATAL

Méprobamate : EQUANYL.

Méthoxyflurane : PENTHRANE.

Métoclopramide : PRIMPERAN.

Méthylpéridine : R 2963

Méthylpéridol : R I658

N-allyl-nor-morphine : NALORPHINE.

Oxydipentonium : BREVATONAL.

Pectinate de dihydrone : PANCODONE.

Péthidine : DOLOSAL

Phénopéridine : R I406.

Piprocurarium : BREVICURARINE.

Pirinitramide : R 3365.

Prochlorpérazine : TEMENIL.

Prométhazine : PHENERGAN.

Propanidide : EPONTOL.

Prothipendyl : DONINAL.

Protoxyde d'azote : N2O.

Suxaméthonium : SUCCICURARIUM CHL.

Tartrate de Levallorphan ; LORFAN.

Thiopental : PENTHIOBARBITAL-NESDONAL-PENTOTHAL.

Thioridazine : MELLERIL.

Tripéridol : R 2498.

BIBLIOGRAPHIE

I - DEXTROMORAMIDE

ASSAF Th. - 1957.
Essais préliminaires sur les effets respiratoires du dextro 2 : 2 - diphényl - 3 - méthyl - 4 morpholino - butyryl - pyrrolidine ou R. 875 ou palfium en anesthésiologie.
Acta Inst. Anesth.,VI : 185 - 198.

ATTISSO M. - 1959.
Quelques données expérimentales sur la fixation du dextromoramide (Pyrrolamidol ou R. 875) dans l'organisme. Etude expérimentale de la fixation chez le rat.
Montpellier Médical, LV, 4 : 380 -388.

BLONDEAU P. - 1963.
Dextromoramide et anesthésie.
Anesth. Analg., XX, 3 : 661 - 666.

BLONDEAU P. - 1964.
Note complémentaire sur la dextromoramide en anesthésie
" La méthode rapide ".
Anesth. Analg. XXI, 4 : 681 - 684.

BOUDIN G. et BARBIZET J. - 1958.
Un analgésique central puissant : le R 875.
Le 2 : 2 diphényl - 3 - méthyl - 4 - morpholino - butyryl - pyrrolidine base dextrogyre. Son application en neurologie.
La presse Médicale, LXVI, 7 : 131 - 134.

BOUYARD P. - 1959.
La place du pyrrolamidol parmi les analgésiques.
Montpellier Médical, LV, 4 : 375 - 379.

DU CAILAR J. - 1959.
Intérêt du pyrrolamidol en anesthésiologie-
Entretiens d'anesthésiologie de Montpellier.
Montpellier Médical, LV, 4 : 374 - 431.

DU CAILAR J. - I960.
Place de l'analgésie dans l'anesthésie générale, à propos de 8oo observations d'ataralgésie -
Rev. Agressologie I, 5 : 529 - 532.

DU CAILAR J., VERNETTE M., HERAIL J. et RIOUX J. - I959.
Intérêt d'une association ataralgésiante pyrrolamidol - lévomépromazine en chirurgie viscérale.
Montpellier Médical, LV, 4 : 397 - 404.

DU CAILAR J., VERNETTE M., HERAIL J., et RIOUX J.-I959.
A propos du pyrrolamidol : place actuelle de l'analgésie dans le complexe dit anesthésie générale.-
Anest. Analg.XVI, I : I4I - I54.

DU CAILAR J. et RIOUX J. - I963.
Technique d'anesthésie : halothane - dextromoramide en chirurgie cardiaque.
Ann. Anesth. Franç., IV, I : 59 - 6I.

CAHN J. - I964.
Dextromoramide - système nerveux autonome et ventilatoire.
Ann. Anesth. Franç. V, 3 : 4I3 - 4I4.

CARA M. I959.
Les effets respiratoires du pyrrolamidol.
Montpellier Médical, LV, 4 : 4I8 - 430.

DE CASTRO J. - cf. bibliographie chap. Neuroleptanalgésie.

CHARBONNIER A. - I959.
Quelques remarques à propos des applications cliniques du R 875 (dextromoramide)-
Concours Médical, LXXXI : 5607 - 56I6.

CHAUCHARD P. - I960.
Contribution à l'étude des analgésiques centraux.
Comparaison de la morphine et du pyrrolamidol (dextromoramide).
Presse Médicale LXVIII, 34 : I327 - I328.

CHAUCHARD P. et MAZONI H.- I959.
Comparaison de l'action sur les centres nerveux de deux analgésiques : morphine et pyrrolamidol-
C.R. Soc. de Biologie, CLIII : 74I - 743.

CREYSSEL J., DELEUZE R. et LECORDIER M.- I960.
Intérêt du Palfium au cours des périodes per et post-opératoires.
Importance de l'analgésie dans le complexe anesthésie générale.
Lyon Chirurg., LVI, 4 : 604 - 6I0.

DAVID M. et DELIGNE P.- I957.
Un nouvel analgésique de synthèse : le 2 : 2 - diphenyl - 3 - methyl - 4 - morpholino - butyryl-pyrrolidine (R 875).
Quelques aspects pharmacodynamiques à propos de son utilisation en neurochirurgie.-
Presse Médicale, LXV, 32 : 73I - 733.

DELIGNE P. - I959.
Intérêt du pyrrolamidol en anesthésiologie. Ses applications en chirurgie de la tête.
Montpellier Médical, LV, 4 : 389 - 396.

DELIGNE P. et GILLES M.R. - I957.
Le dextro 2 : 2- diphényl - 3 méthyl - 4 - morpholino-butyryl-pyrrolidine (R 875). Essais préliminaires en clinique chirurgicale.
Anesth. Analg., XIV, I : 5I - 63.

D LIGNE P. et CAHN J. - I96I.
Etude d'une nouvelle forme de neuroleptanalgésie. L'association Dominal - Palfium.
Revue Agressologie II, 4 : 37I - 373.

DE JONGH (D.K.) et VAN PROOSDIJ-HARTZEMA E.G.- I957.
Le dextro 2 : 2 - diphényl - 3 méthyl - 4 - morpholino-butyryl-pyrrolidine (R.875) : essais préliminaires en clinique chirurgicale.
Anesth. Analg., XIV, I: 5I - 63.

GAVEAU Th. - I963.
Emploi de la dextromoramide en chirurgie périphérique.
Ann. Anesth. Franç. , IV, I : 55 - 57.

GILLES M.R. - I958.
Le 2 : 2- diphényl - 3 - méthyl - 4 - morpholino-butyryl-pyrrolidine base dextrogyre (R 875 ou Palfium).
Etude de son emploi comme adjuvant analgésique per-opératoire en neurochirurgie.
Thèse Paris.

GOUMAIN J.M. et CASTEX M. - I96I.
L'association Palfium (pyrrolamidol)- Anesthésie Locale dans la chirurgie plastique de la face.
Annales de Chirurgie Plastique, VI, I : I5 - 20.

GRUVEL M., PIECHAUD Cl. et SABATHIE M.-I963.
La dextromoramide en chirurgie orthopédique.
Ann. Anesth. Franç. , IV, I : 4I - 44.

GUERIN J. - I96I.
Contribution à l'étude clinique de l'emploi du R. 875 ou dextromoramide (Palfium) en anesthésiologie. A propos de 3 6oo cas.
Thèse Bordeaux.

HAZARD R. et BOISSIER J.R. - I96O.
Analgésiques centraux : dextromoramide;
La Gazette Médicale de France LXVII : I334.

HEROLD M., ALANO J., MATHIS P. et CAHN J., I959.
Les narcotiques non barbituriques sont-ils des agents anesthésiques ?
Anesth. Analg., XVI, 5 : Iooo - IoII.

HUGUENARD P.- I963.
Note concernant les effets de la dextromoramide (Palfium)
sur la voie biliaire principale.
Ann. Anesth. Franç., IV, I : 47 - 49.

JANSSEN P. et JAGENEAU A. - I957.
A new series of potent analgésic : dextro 2 : 2 - diphenyl - 3 - methyl - 4 - morpholino-butyryl-pyrrolidine and related Amides.
J. Pharm. and Pharmacol., IX, 6 ; 38I - 4oo.
- Idem J. Pharm. and Pharmacol, X, I : I4 -2I.

LA BARRE J. - I962
A propos de l'action toxique et dépressive respiratoire de quelques nouveaux analgésiques.
Agress., III, n° spécial : 27 - 28.

PORTUGAL N. et GILLES M.R. - I96O.
Pharmacologie des opiacés et de leurs substituts.
Exposés d'anesthésiologie 2ème série : I33 - I47.

RAPP C. - I965.
Place de la dextromoramide dans l'anesthésie générale chirurgicale
Revue à propos de Iooo observations
Thèse Strasbourg , 3o : I - I02.

RIOUX J. - I959.
Importance de l'analgésie dans le complexe dit " Anesthésie Générale ", Intérêt de l'ataralgésie. A propos de 4oo observations.
Thèse Lyon, I - II7.

SABATHIE M. - I964.
Les analogues récents de la morphine.
Cahiers d'Anesthésiologie, XII, 2: I59 - I96.

SABATHIE M., DANTEC A., CASTEX M., GUERIN J., LAPOUDGE Cl. et SEGUIN J. , I962.
A propos de 3 6oo cas d'utilisation du Palfium associé à l'anesthésie générale ou à l'anesthésie locale.
Agress., III, n° spécial : 85 - 9I.

SABATHIE M., DANTEC A. et CASTEX M.- I960.
Emploi du Palfium au cours de I 6o0 anesthésies. Considérations cliniques et expérimentales.
Anesth. Analg., XVII, 4 : 434 - 456.

SERRE L. et HERAIL J. - I958.
Sur les effets de différentes associations anesthésiques avec le pyrrolamidol (R. 875).
Anesth. Analga , XV, 5 : 9I6 - 924.

SIMON E. - I958.
Le pyrrolamidol (Palfium, R 875). Etude physico-chimique et thérapeutique.
Bull. de la Soca Pharmaceutique de Marseille, VII: I65.

SOUPAULT R., CAROLI J., RENON M., SCHOPS Th., et CHARBONNIER A.-I957.
Premiers essais en clinique humaine d'un nouvel analgésique de synthèse : le 2 : 2 - diphényl- 3 - méthyl- 4 - morpholino-butyryl-pyrrolidine base dextrogyre (R. 875) -
Thérapie XII,: 898 - 9I0.

TEMPLE J.P. et ATTISSO M.A. - I96I.
Dextromoramide et toxicomanie.
La Presse Médicale, LXIX, I2 : 537 - 540.

THURIES J. et BROSSARD Ph. - I965.
Place de la dextromoramide dans l'anesthésie générale chirurgicale.
Revue à propos de Iooo observations.
Ann. Anesth. Franç., VI, I : 9I - 98.

THURIES J.- I963.
- La dextromoramide-
Manuel d'Anesthésie, Edition F.F.A. (Communication personnelle),
fasc. II : 373 - 395.
- Narco-analgésies et anesthésies balancées -
Idem, fasc. III : 397 - 423.
- Analgésie générale à la dextromoramide associée à l'anesthésie
locale.-
Idem, fasc. III : 425 - 434.

VIGNON H., - I963.
A propos des effets cholinergiques de la dextromoramide.
Ann. Anesth. Franç. IV, I : 45 - 46.-

BIBLIOGRAPHIE (Suite)

II DEHYDROBENZPERIDOL

BIANCHI J. - 1963.
Contribution à l'étude d'un appoint narcotique à la neuroleptanalgésie.
Thèse de Bordeaux: I - 60.

BREMER F. - 1962.
Le système réticulaire activateur.
Agressologie III, n° spécial : 13 - 15.

CIOCATTO E., MORICCA G. et FAVA E. - 1963.
Nouvelles techniques en anesthésie - La neuroleptanalgésie -
Actas del IX Congreso Argentino de Anestesiologia -
Buenos Aires, 5 - 11 octobre : 415 - 430.

DE CASTRO G. et MUNDELEER P. - 1962 :
- Déhydrobenzpéridol, un nouveau neuroleptique de la série des butyrophénones - Premières observations cliniques -
Rapport non publié - Bruxelles.
- Déhydrobenzpéridol ou R 4749, un nouveau neuroleptique de la série des butyrophènones -
Communication personnelle - février 1962.

DE CASTRO J. et MUNDELEER P. - 1962.
Neuroleptanalgésie : définitions, principes, drogues, formules, avantages, problèmes-
Agressologie III, n° spécial : 7 - 11.

DE CASTRO J., MUNDELEER P. et Mme. LORTHIOR. 1962.
Pratique de la neuroleptanalgésie - Remarques générales, techniques et schémas .
Agressologie III, n° spécial, 29 - 38.

DE CASTRO G., MUNDELEER P., SCHAPER W. et JAGENEAU A. - I962.
Synergies et antagonismes résultant de l'administration successive ou simultanée de drogues à actions analgésiques et neuroleptiques (R 4749 +R 4263) -
Communication présentée au XII° Congrès Franç. d'Anesth. -Montpellier.

DE CASTRO G. et MUNDELEER P. - I963.
La physiologie respiratoire sous neuroleptanalgésie.
Communication personnelle - Juillet I963 -.

CHOPIN J., DELEUZE R., REGENT M., et VIGNON H. I962 -
A propos des termes utilisés actuellement en anesthésiologie
Agressologie III, n° spécial : 55 - 63.

CHOPIN J., GILLES M.R. , REBULL G. et SEEBACHER J. - I965.
Etude clinique du Droperidol en chirurgie générale.
XV° Congrès Franç. d'Anesthésie - Réanimation (Toulouse).
Résumé communications : 272.

Colloque international d'Ostende sur la Neuroleptanalgésie.- I962.-
Discussion planifiée.
Agressologie III, n° spécial : 95 - II6.

DELIGNE P. et AYCOBERRY - I965.
Dropéridol - Dextromoramide en neurochirurgie.
XV° Congrès Franç. d'Anesthésie - Réanimation (Toulouse).

DUBECK et SABATHIE M. - I964.
Essais de Dropéridol ou R 4749 en obstétrique.
- Ann. Anesth. Franç. I964, V, sp : 7I - 77.
- Ann. Anesth. Franç. I965, VI, I : I49.

FERRARI H. et CERASO O. - I963.
Advantages of the association of nitrous oxide to neuroleptanalgésia with R 4749 and R 4263-
Actas del IX Congreso Argentino de Anesthésiologia,
Buenos - Aires, octobre I963 : 29I - 299.

GEMPERLE M.et GRUNINGER B. - I964.
Analyse des gaz du sang après neuroleptanalgésie type II.
Anesth.Analg. XXI, I : IoI - I06.

HENSCHEL W.F. -I963.
Principes et techniques de la neuroleptanalgésie.
XIII° Congrès Franç. d'Anesthésiologie (Bordeaux).

JANSSEN P.A.J. - I96I.
Vergleichende pharmakologische Daten über sechs neue basische 4 - Fluorbutyrophénon - Derivate.
Arzneimittel - Forschung, XI : 8I9 - 824 et 932 - 938.

JANSSEN P.A.J., NIEMEGEERS C.U.E.,
SCHELLEKENS K.H.L., VERBRUGGEN F.J. et VAN NUETEN J.M. -I963.
The pharmacology of Dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to Haloperidol.
Arzneimittel - Forschung, XIII : 205 - 2II.

JAQUENOUD P., GROLLEAU D. et DU CAILAR J. - I963.
Essais cliniques en anesthésie du Phentanyl (R 4263) et du Dehydrobenzpéridol (R4749).
Agressologie IV - 5 : 533 - 540.

JAQUENOUD P. et AMBROSI C. - 1965.
Prémédication parentérale : le Dropéridol -
XI° Congrès Franç. d'Anesthésie - Réanimation (TOULOUSE)

KEERI - SZANTO M., TELMOSSE F. et TROP D. - I963.
Anesthétic Time / Dose Curves V. Data on neuroleptic drugs with remarks about their action.
Canad. Anaesth. Soc. J., X, 5: 484.

LARENG L. et VOURC'H G. - I965.
Drogues nouvelles en Anesthésie et Réanimation.
XV° Congrès Franç. d'Anesthésie - Réanimation (Toulouse)

MAYRHOFER O. - I964.
Adjuvants de l'anesthésie générale.
Enc. Med. Chirurg., 36II0, A I0 : I4 et I7.

MORTEL-MANS J., MARSBOOM R. et VERCRUYSSE J.- I962.
L'emploi du déhydrobenzpéridol (R 4749) comme neuroleptique puissant dans la clinique des singes anthropoïdes.
Bull. de la société Royale de Zoologie d'Anvers, XXIII: février I962.

REUSE J.J. - I962.
Considérations pharmacodynamiques au sujet des neuroleptiques.
Agressologie III, n° spécial : I7 - 2I.

RUGGERINI R. - I963.
La neuroleptanalgésia con il Dehydrobenzperidol (R 4749) ed il Phentanyl (R 4263) in chirurgia generale.
Ateneo Parmense, XXXIII, suppl. I : I25.

SCHAPER W.K.A., JAGENEAU A.H.M. et BOGAARD J.M. - I963.
Hemodynamic and respiratory responses to dehydrobenzpéridol, a potent neuroleptic compound in intact anesthetized dogs.
Arzneimittel - Forschung, XIII : 3I6 - 3I7.

SOERGEL W. - I963.
Über das Anesthesie verfahren der Neuroleptanalgesie in der operative Gynäkologie und bei der Sektio.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, XXIII : 453.

TERRASSIER J. - I965.
Contribution à l'étude du Déhydrobenzpéridol et de son association à la Phénopéridine.
Thèse Bordeaux, I7 : I - 86 .

THURIES J., CLAUSS E., DEROSIER J.P., FONTAINE B. et FOUCHER E. 1966
L'anesthésie générale chirurgicale équilibrée par le mélange
de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol.
Ann. Anesth. Franç. (Sous presse).

WINCKLER C.- 1963.
Etude clinique et paraclinique de deux nouveaux produits :
Le phentanyl et le Déhydrobenzpéridol.
Acta de l'Institut d'Anesthésiologie XII : 217 - 241.

WINCKLER Cl. - 1964.
Acquisitions récentes sur certaines drogues utilisées en
Neuroleptanalgésie.
Acta de l'Institut d'Anesthésiologie XIII : 209 - 217.

BIBLIOGRAPHIE (Suite)

3 - HALOTHANE

AILLOT J. - I962.
Utilisation des données séméiologiques fournies par le " Pulse Monitor de Keating " dans la conduite de l'anesthésie au fluothane.
Anesth. Analg., XIX, I : I33 - I37.

ALLARD E. et GUIMOND Cl. - I964.
L'halothane en Obstétrique.
Can. Anaes. Soc. J., XI, I : 83 - 87.

ARSENI C., RUSETEANU S., POPOVICI F., et KASIAN A. - I965.
Anesthésie générale au fluothane en chirurgie cranio-cérébrale.
Anesth. Analg., XXII, I : I95 (analyse).

BAUMANN J. - I962.
Les problèmes actuels de l'anesthésie et de la réanimation.
Revue du Patricien, XII, I8 : I955.

BAXTER W.T. - I964.
Arrêt cardiaque survenu après inhalation du fluothane à haute concentration.
Ann. Anesth. Franç. V; 2 (analyse) : XXXV.

DU BOUCHET N. - I963.
Fluothane.
Collection Med. Chir. Flammarion : 357 - 359.

BRAUTIGAM K.H. et DÖRING R. - I962.
L'anesthésie en cas d'insuffisance rénale aigüe.
Congrès de Vienne , I : 95 - (I - 3).

BRODY G. et SWETT R.B. - I963.
L'halothane comme cause possible de nécrose aigüe du foie.
Anesth. Analg., XX, 3 (analyse) : 697 - 699.

BRODOWSKY R. - I960.
Anesthésiques halogénès.
Exposés d'anesthésiologie, Masson 2ème série : I7I - I72.

BRONNER B. -I962.
Le fluothane dans les mauvais risques opératoires en gériatrie.
Anesth. Analg., XIX, I : I39 - I45.

BURCKARD S. - I964.
Halothane et amygdalectomie -
Ann. Anesth. Franç., V, I : I5 - I7.

BUXTON - HOPKINS B.A. - I962.
Prémédication avec le fluothane.
Anesth. Analg., XIX, I : 85 - 89.

DU CAILAR J. et RIOUX J. - I963.
Technique d'anesthésie : Halothane - dextromoramide en chirurgie cardiaque.
Ann. Anesth. Franç. IV, I : 59 - 62.

DU CAILAR J., CRASTES DE PAUPET A., RIEULE J. et DARDALHON P. - I963.
Influence de l'halothane sur le métabolisme du potassium et l'excitabilité musculaire.
Agressologie , IV, 3 : 29I - 295.

DU CAILAR J., RIOUX J., MARTY M. et RIEULE E. - I963.
L'halothane est-il susceptible d'entrainer une intoxication hépatique chronique chez l'anesthésiste ? A propos de faits cliniques et d'une étude expérimentale.
Ann. Anesth. Franç., IV, 4 : 433 - 439.

CAHIER - LACOME - I962.
Indications actuelles du fluothane en O.R.L. -
Anesth. Analg., XIX, I : I2I - I28.

CASAER J. - I962.
L'anesthésie au fluothane en circuit fermé.
Anesth. Analg., XIX, I : 9I - IOI.

CASAER J. - I963.
L'anesthésie en hypotension au moyen de l'halothane.
Anesth. Analg., XX, 4 : 865 - 886.

CESSI C., MOLINARI G.A. et BORTOT G. - I962
Les effets de l'éther, du trichloréthylène et du fluothane sur les récepteurs de la dilatation pulmonaire.
Congrès de Vienne - T. II : III (I-5)

CAVELLAT M. - I964.
Troubles du rythme cardiaque sous halothane.
Cahiers d'Anesth., XII, 3 : 338 - 342.

COCHS J. - I963.
Les anesthésiques halogénés en neurochirurgie.
Anesth. Analg., XX, 2 : 397 - 4oo.

COHEN E.N. - I963.
In Science I963 I4I, 899, n° 3584.
L'atrophie jaune aigüe du foie après anesthésie au fluothane.
Cahiers d'Anesth., XI, 2 : 2I6 - 2I7.

COHEN J.P., WOLLMAN H.S., ALEXANDER S.C., CHASE P.E., et BEHAR M.G.-I965.
Métabolisme cérébral des Hydrates de Carbone au cours de l'anesthésie au fluothane, effets de la Pa CO 2 sur l'utilisation des hydrates de carbone.
Anesth. Analg., XXII, I (analyse) : I9I.

COLLOQUE VOURC'H G. - I963.
Les anesthésiques halogénès anciens et récents.
Cahiers d'Anesth., X, 5 : 528 - 539.

COSTA J. et CARDOSO DA SILVA J., I963.
Ornithine - carbamyl - transférase et anesthésie à l'halothane.
Cahiers d'Anesth., XI, 2 : I77 - I9o.

CRAWFORD J.S. - I963.
Place de l'halothane en Obstétrique.
Anesth. Analg.XX, 3 (analyse) : 70I.

CRISTEA I., FOTIADE B., LITARCZEK G., FOLESCO D. et LITARCZEK D. - I965.
L'hémodynamique générale et de la petite circulation dans l'anesthésie aux fluorés.
Anesth. Analg., XXII, I (analyse) : LIII

DAUCE P. - I964.
Anesthésie pour l'amygdalectomie chez l'enfant en position de Rose.
Ann. Anesth. Franç., V, I : 3I - 32.

DENAVIT M. - I963.
Action du fluothane sur les réponses de structures alimentées par les voies spécifiques et les voies associatives.
Anesth. Analg., XX, 4 :778 - 787.

DEUTSCH S., LINDE H.W., DRIPPES R.D. et PRICE H.L. - I963.
Action du fluothane sur la respiration et la circulation de l'homme normal.
Anesth. Analg., XX, I (résumé):I99 - 2oo.

DIAMOND - PLANTEVIN O. - I964.
L'anesthésie au fluothane en ophtalmologie : avantages, inconvénients, dangers.
Cahiers d'Anesth., XI, 5 : 503 - 525.

DOBKIN A.B. I963.
Trichloréthylène et halothane.
Ann. Anesth. Franç., IV, I, (analyse) : XXXIV.

FISCHER H.G. et HARTL. H. - I962.
L'opération césarienne et l'halothane. Expériences faites au cours de I5o laparo-hystérotomies.
Congrès de Vienne , II : I64 (I-4).

FLECKE W. et ALPER M.H. -I963.
Action du fluothane et de la noradrénaline sur le coeur isolé (préparation coeur - poumon de chien).
Anesth. Analg. , XX, 2 (résumé) : 444- 445.

FREY R. - I963.
A propos des lésions hépatiques après anesthésie au fluothane.
Cahiers d'Anesth., XI, 2 :-2I8- 220.

FREY R. et AHNEFELD F.W. - I965.
Recherche sur le taux des amines catéchiques post-opératoires et post-traumatiques.
Anesth. Analg., XXII, 3 : 47I - 474.

GAZZANO AM., GORGERINO F. et ZAFFIRI O. - I962.
L'anesthésie au fluothane de personnes âgées devant subir une intervention de chirurgie orthopédique ou traumatologique.
Congrès de Vienne, I , 65.

GORDON E. et WIDEN L., I962.
Le fluothane en neurochirurgie.
Anesth. Analg., XIX, 2 : 225 - 233.

GROBGLAS A. - I962.
L'expérience de l'halothane - Mélange azéotrope halothane - éther.
Revue du Patricien, XII, I8 : I965 - I966.

HARTUNG L. - I966.
Le fluothane en chirurgie thoracique et cardio-vasculaire - I936 cas de janvier I957 à mai I963 -
Cahiers d'Anesth., XIV, I : 83 - 98.

HAVERS L. - 1962.
Expériences concernant l'hypotension contrôlée à l'halothane chez des personnes âgées.
Congrès de Vienne, I : 64.

HUDON F. - 1962.
Evaluation clinique des anesthésiques fluorés.
Congrès de Vienne - Perfectionnement - Section Française, II ; 2 (I-16).

INFORMATION - 1963 .
Répercussion hépatique de l'halothane - transaminases -
Agressologie , IV, 3 : XI.

INTYRE - 1964.
Effet de l'atropine et de la néostigmine au cours de méthoxyflurane et halothane.
Anesth. Analg., XXI, I (analyse) : 169.

JACRUIN - 1962.
Foie et anesthésiologie.
XII° Congrès français d'anesthésiologie - Agressologie III, sp. : 201.

JAQUENOUD P. - 1963.
Halothane en système clos (circuit fermé) - Une étude clinique.
Ann. Anesth. Franç., IV, 3 :379 - 382.

JOHNSTONE - 1962.
Action du fluothane sur le foie.
Anesth. Analg., XIX, I : 77 - 84.

JORDANOV J.G. - 1962.
L'emploi du fluothane pour les malades âgés.
Congrès de Vienne - I : 54 (I - 2).

KATZ R., MATTEO R. et PAPPER EM. - 1963
L'administration d'adrénaline au cours d'anesthésie au fluothane.
Anesth. Analg., XX, I (résumé) : 198 - 199.

KERN - I965.
Ne renversez pas le fluotec.
Cahiers d'Anesth., XIII, 5 : 644 - 645.

DE LANGE J.J. - I964.
Arrêt cardiaque sous halothane et après injection d'adrénaline.
Cahiers d'Anesth., XII, 4 (analyse) : 463 - 464.

LARENG L. - I962.
Action du fluothane sur la respiration.
Anesth. Analg. XIX, I : 7I - 75.

LEGENDRE A. - I965.
Etude analytique de Ioo anesthésies chez le vieillard pour enclouage du col fémoral : place importante tenue par l'halothane.
Ann. Anesth. Franç., VI, 2 : 279 - 285.

LITARCZEK G., COMOROSAN S., CRISTEA I. et PANAITESCO R. - I965.
Modifications métaboliques dans l'anesthésie aux dérivés fluorés.
Anesth. Analg. , XXII, I (analyse) : L III.

LMELIK E. - I962.
Deux ans d'anesthésie au fluothane en chirurgie orthopédique.
Anesth. Analg. XIX, I : III - II9.

LOENNECKEN S.J. et MAUS H. - I962.
Anesthésie des personnes âgées subissant une intervention neurochirurgicale.
Congrès de Vienne, I : 47 (I - 3).

LOPES ' SOARES E. - I962.
Le fluothane utilisé avec les barbituriques (méthohéxital) et les curarisants (succinylcholine) à action fugace.
Anesth.Analg., XIX, I : I03 - I09.

MANDEL - BABICKA C. - 1958.
La pratique de l'anesthésie au fluothane.
Acta de l'Inst. d'Anesth., VII : 51 - 66.

MANEVICH A.Z., ERIVANTSEV N.A. et ZHOROV V.I. 1962.
L'anesthésie au fluothane des personnes âgées.
Congrès de Vienne, I : 55 (I - 4).

MANGIAVACCHI et ZUCCHINI G. - 1964.
Sur l'abolition du réflexe oculo-cardiaque obtenu à l'aide du fluothane.
Ann. Anesth. Franç., V, 2 (analyse) : XXXVI.

MAPELLI A. - 1965.
Fluothane en O.R.L.
Ann. Anesth. Franç., VI, 2 (analyse) : LVI.

MAURATH J. et SOMMERKAMP H. - 1962.
L'influence de la narcose à l'halothane sur l'équilibre acido-basique d'animaux subissant des expériences en normo- et en hypothermie.
Congrès de Vienne , II : 227 (I-5).

MAUS H., HAMACHER J. et LOENNECKEN S.J. - 1962.
Nouveaux aspects de l'hypotension au cours de la narcose à l'halothane.
Congrès de Vienne, II ; 219 (I-4).

MERLOT J.C. - 1963.
L'emploi du G 5 668 (Micorène) au cours d'anesthésie générale à l'halothane.
Cahiers d'Anesth., XI, 3 : 338 - 343.

MESNARD J. - 1964.
A propos de 3000 cas d'anesthésie au fluothane en chirurgie infantile.
Anesth. Analg., XXI, 4 : 653 - 662.

NEMETH D. - I962.
Le fluothane en neurochirurgie.
Congrès de Vienne, II : I53 (I - 3)

PAYNE J.P. et PLANTEVIN O.M. - I962.
Action du fluothane sur le coeur.
Anesth. Analg., XIX, I : 45 - 55.

PORTUGAL N. - I964.
Anesthésie au fluothane en ophtalmologie chez le nourrisson et le jeune enfant.
Anesth. Analg., XXI, I : 35 - 38.

POYART Cl. - I963.
Halothane contre chloroforme.
Cahiers d'Anesth. X, 8 : 943.

RAVENTOS J. - I962.
Action du fluothane sur les mécanismes régulateurs de la tension artérielle.
Anesth. Analg., XIX, I : 27 - 43.

REGENT M. - I965.
Progrès en anesthésiologie ambulatoire.
Ann. Anesth. Franç., VI, I : I87 - I93.

REINHOLD H. et COLLET J. - I962.
Le fluothane en chirurgie oculaire. Action sur la tension oculaire.
Anesth. Analg., XIX, I : I47 - I55.

ROLLY G. - I965.
Etude comparée de l'influence du méthoxyflurance et de l'halothane sur la fraction métabolique de l'équilibre acide-base.
Anesth. Analg., XXII, 2 : 273 - 283.

SALVATI C. - I965
L'emploi du fluothane en chirurgie gériatrique.
Anesth. Analg., XXII, I (analyse) : I97.

SCHULTIS K., LANGREHR D. et L'ALLEMAND H. - I962.
L'influence du fluothane sur la réaction de la cholinestérase du sérum.
Congrès Vienne , II : I92 (I - 3).

SEEMANN E. - I962.
Le fluothane pour la chirurgie d'urgence en gériatrie.
Congrès Vienne , I ; 57 (I - 4).

SIMON E., MEUNIER M. et ROUX Ch. - I964.
Utilisation de l'halothane pour l'amygdalectomie et l'adénoïdectomie chez l'enfant.
Ann. Anesth. Franç. , V, I : I9 - 2I.

STEINBEREITHNER K.- I963.
L'anesthésie et l'excitation du coeur.
Résultat d'analyses portant sur le seuil d'excitation.
Journées de réanimation cardiaque franco-autrichiennes.
La presse Médicale, LXXI, 24 : I245.

STEPHEN C.R. et LITTLE D.M. - I962.
Halothane (analyse du volume)
I vol. Williams et Wilkings Company ed. - Baltimore I962.
Anesth. Analg., XIX, 4 : 849 - 850.

VOURC'H G.
- I959 - Possibilités anesthésiques du fluothane.
Revue du Patricien , IX, I : 7 - I3.
- I959 - Fluothane (Halothane).
Encyclopédie Med. Chirurg. 36 - 290 A IO : I - 7.
- I960 - Le Fluothane (halothane) en chirurgie spécialisée.
Cahiers d'Anesth. VII, 8 : 767 - 780.

- I960 - Symposium sur le Fluothane (Halothane)
Cahiers d'Anesth. VII, 8 : 78I - 784.
- I962 - Effets cardio-vasculaires du fluothane.
Anesth. Analg., XIX, I : 57 - 70.
- I962 - L'halothane en chirurgie d'urgence et ambulatoire.
Anesth. Analg., XIX, I : I29 - I32.
- I963 - Physiologie circulatoire et anesthésie -
Collection méd. Chirurg. Flammarion : I97 - I99.

-WEIS K.H. et AHNEFELD F.W. - I962.
Problème de la narcose par inhalation avec appareillage simple.
Congrès de Vienne, I : 82 (I-6).

-WOLLMANN H., ALEXANDER S.C. , COHEN J.P., CHASE P.E., MELMAN E.
et BEHAR M.G. - I965.
Circulation cérébrale et anesthésie au fluothane chez l'homme. Action
de l'alcalose gazeuse et de la D. Tubocurarine.
Anesth. Analg., XXII, 2 (analyse) : 369.

BIBLIOGRAPHIE (Suite)

4 - METHOXYFLURANE

ARTUSIO J.F., VAN POZNAK A., HUNT R.E., TIERS F.M. et ALEXANDER M.1960.
A clinical evaluation of methoxyflurane in Man.
Anesthesiology, XXIII, 5 : 512 - 517.

BOISVERT M. et HUDON F. - 1962.
Clinical evaluation of methoxyflurane in obstetrical anaesthesia :
a report of 500 cases.
Can. Anaes. Soc. J. IX, 4 : 325 - 330.

CAHN J. et COLL.- 1963.
Etude expérimentale d'un nouvel agent anesthésique, le D.A. 759,
ou méthoxyflurane.
Ann. Anesth. Franç., III, 3 : 359 - 368.

DELEUZE R., HUGUENARD P., JACQUENOUD P., et MONTAGNE D.-1963.
Premiers essais cliniques avec un nouvel anesthésique halogéné :
le méthoxyflurane (D.A. 759 ou Penthrane)-
Ann. Anesth. Franç., III, 3 : 369 - 378.

DESBARAX P.M., (Anvers) - 1963.
Etude clinique du Penthrane.
Anesthésie - Analgésie, X, I : 93 - 108.

FISCHER H.G., MOTTSCHALL H.J. - (Gottingen) - 1962.
Die Penthrannarkose.
Rapport du Congrès de Vienne II, 144 : I - 5.

HORATZ K. et LANGER R. - 1963.
Penthrane - Narkosen mit dem kleinen Feld-Narkose gerat.
Wehr mediz. Mitteil., VIII : 120 - 122.

HUDON F. - (Québec) - 1963.
Evaluation clinique des anesthésiques fluorés.
Rapports du Congrès de Vienne, perfectionnement,
Section Française, II : I - 16.

JACQUES A., CLAVET M., HOUDE J.J., PELLETIER J., et TRAHAN M.-I962.
Symposium sur le méthoxyflurane.
Laval Médical, XXXIII, 6 : 399 - 4o6.

JACQUES A. et HUDON F. - I963.
Effect of Epinephrine on the human heart, during methoxyflurane anaesthesia -
Can. Anaes. Soc. J. X, I : 53 - 54.

JARMAN R. et EDGHILL M.B. - I963.
Méthoxyflurane (Penthrane). A clinical investigation.
Anaesthesia, XVIII, 3 : 265 - 278.

MAZZONI P. et MANNI C.- (Rome) - I962.
Premières applications cliniques d'un nouvel agent anesthésique par inhalation : l'ether dichloro - difluoro - éthyl - méthylique (méthoxyflurane Penthrane) -
Anesthésie - Analgésie - XIV, 3 : 575 - 588.

MILLAR R.A. et MORRIS M.E. - I96I.
A study of methoxyflurane anaesthesia-
Can. Anaest. Soc. J., VIII, 3, 2I0 - 2I5.

MORRIS L.E. - (Seattle) - I962.
La fonction hépatique et les agents fluorés-
Rapport du Congrès de Vienne, II, 242 : I - 6.

NGAI S.H., HANKS E.C., BRODY D.C. - (New York) - I962.
Effect of méthoxyflurane and other anesthesios on electro - myogram, neuromuscular transmission and spinal reflexes.
Rapports du Congrès de Vienne II, I47 : I.

PERREAULT L., MAILLE J.G. et LAJOIE J.L. - I964.
Methoxyflurane, évaluation clinique -
Can. Anaest. Soc. J. XI, 2 : I82 - I88.

SCHLAG G. - 1963.
Methoxyflurane (Penthrane) ein neues Inhalation anaesthéticum.
Der Chirurg, XXXIV, I : 32 - 38.

THURIES J. et MOCQ J.M. - 1963.
Le méthoxyflurane, anesthésique fondamental. Etude clinique et biologique portant sur 1oo observations.
Anesth. Analgésie X, 4 : 835 - 864.

THURIES J. - 1963.
Le méthoxyflurane. Etude clinique et biologique -
Cahiers d'Anesthesiologie XI, 3 : 227 - 3o8.

THURIES J., ROBERT J., HANTZ E. et FRITZ R. - 1964.
Méthoxyflurane (Penthrane) et chirurgie de guerre.
Cahiers d'Anesthésiologie XII, 3 : 289 - 302.

THURIES J., HANTZ E., PONCET M. et BOUSQUET G.- 1964.
Analgésie et anesthésie obstétricale par le méthoxyflurane (Penthrane). Etude comparative avec les autres anesthésiques gazeux ou volatils.-
Communication à la Société Nationale de Gynécologie et obstétrique de France. Groupement de Strasbourg. Séance du 9 Mai.

THURIES J., BOUSQUET G., BROSSARD Ph., GOUZI J.L., LAFAY Ph., MOCQ J.M., NAHON M. et PONCET M. - 1965.
La pratique de l'anesthésie au méthoxyflurane.
Revue générale à propos de 5oo observations.-
Anesth. Analgésie, XXII, 2 : 303 - 342.

THURIES J. et PIETRI J. - 1965.
Analgésie - anesthésie obstétricale par le méthoxyflurane.
Cahiers d'Anesthésiologie, XIII, 6 : 741 - 758.

VAN POZNAK A. - I963.
Clinical administration of methoxyflurane.
Clinical Anesthesia I : I03 - I29.

WASMUTH C. et Coll.- I960.
Méthoxyflurane. A new anesthetic Agent.
Clev. Clin. Quart., XXVII, I74 - I83.

-BIBLIOGRAPHIE (Suite)

5- 4 Hydroxybutyrate de sodium

ALLUAUME R. - I963
Gamma-OH dans les mauvais risques en chirurgie digestive majeure.
XIII° Congrès Franç. d'Anesth. (Bordeaux)

BARRIER G. - I963.
Première utilisation du 4-hydroxybutyrate de sodium en obstétrique.
Ann. Anesth. Franç., IV, I : II-I4.

BARRIER G., CHARTIER et HIDDEN S. - I963.
Première utilisation en obstétrique d'un nouvel anesthésique : le gamma - OH-.
Ann. Anesth. Franç., IV, 3 (analyse) : XXI.

BASIL B. - I965.
Action du 4 -hydroxybutyrate de Na sur les réflexes médullaires.
Agressologie VI, I (analyse) : LIII.

BAUMANN J. -I962.
Les problèmes actuels de l'anesthésie et de la réanimation.
Rev. Prat. XII, I8 : I955.

BERTARION G. et LABORIT H. - I962.
Etude stéréotaxique des potentiels évoqués sous 4 - hydroxybutyrate de Na.
Agressologie , III, 3 : 489 - 496.

BIANCHI J. -I963.
c.f. bibliographie DEHYDROBENZPERIDOL.

BIZOT - I965.
Anesthésie générale au gamma - OH - au cours des cathétérismes cardiaques chez l'enfant.
Agressologie , VI, 2 : 223 - 233.

BLAISE J. - I963.
Impressions cliniques sur l'anesthésie au gamma OH -
Anesth. Analg., XX, 3 : 657 - 659.

BLAISE J. - I964.
Utilisation pratique du gamma - OH - Réflexions après 630 cas.
Anesth. Analg., XXI, 4 : 677 - 680.

BOARO G. et MATOSSI - L'ORSA R. - I964.
Premières observations sur un nouvel anesthésique intra-veineux, le 4 - hydroxybutyrate de Na (24 observations).
Ann. Anesth. Franç., V, 4 (analyse) : XL III.

BONZANINI C. et BONNO F. - I965.
Soixante anesthésies sous gamma -OH + neuroplégie -
Agressologie, VI, I (analyse) : LIII.

BRIONNE J. - I964.
Emploi du 4 - hydroxybutyrate de Na dans la césarienne.
Thèse Paris I963 - Cahiers d'Anesth. XII, 4 (analyse) : 47I - 472.

CAHIER S. et FUCHS S. - I964.
Essai du gamma -OH en O.RL.
Ann. Anesth. Franç., V, 3 : 495 - 498.

CAHN J., HEROLD M., MATHIAS G., BARRE N. et GAUTHIER E. I963.
Modifications humorales et hépatiques sous l'action de différents types d'anesthésie.
Ann. Anesth. Franç., IV; 4 : 4I7 - 42I.

DU CAILAR J. et HERAIL J. - I962.
Le 4 - hydroxybutyrate de Na. en chirurgie cardio-vasculaire.
Agressologie, III, I : 209 - 2I6.

DU CAILAR J. - I962.
La protection dans l'ataralgésie.
Agressologie III, sp : 45 - 47.

CAMPAN L. - I96I.
Essais du 4 -hydroxybutyrate de sodium en narco-analgésie.
Agressologie II , 3 : 283.

CAMPAN L., ESPAGNO M.T. et DEBAUGES - I962.
Effet antagoniste du 2-amino-éthyl-isothio-uronium (A.E.T.) vis à vis du 4 -hydroxybutyrate de Na.
Cahiers Anesth., X , 2 : 247 - 250.

CAMPAN L. et DEBAUGES M.P. - I962.
Narcose au gamma -OH avec réveil provoqué à l'A.E.T. pour certaines interventions fonctionnelles sur le cerveau.
Agressologie, III, 4 : 665 - 666.

CASALTA E. et ZWIRN H. - I965.
Intérêt de l'utilisation du gamma-OH au cours du travail dans les dystocies cervico-segmentaires.
Anesth. Analg., XXII, 2 : 299 - 30I.

CHARTIER M. , BARRIER G. et HIDDEN J. - I962.
Première urilisation du 4 -hydroxybutyrate de Na. en obstétrique.
Bul.Gyn. Obst., XIV, 5 : 649 - 655.

COTE M. et GRANSON A. - I964.
Emploi du gamma -OH pour l'analgésie obstétricale de longue durée.
Ann. Anesth. Franç., V, sp : 65 - 69.

CRISTOL J. et BERLIN C. - I965.
De l'emploi du gamma-Oh en chirurgie majeure (5o observations)
Ann. Anesth. Franç., VI, 2 : 287 - 30I .

DANA M., BARON C. et LABORIT H. - I962.
Action radioprotectrice du gamma-hydroxybutyrate de Na.
Agressologie, III, 3 : 497 - 506.

DANON-BOILEAU, LAVITRY S., LAB P., LEVY E., RUFFIST S. et LABORIT H.-I964.
Utilisation du gamma -OH en psychiatrie.
Ann. Anesth. Franç. , V, 2 (analyse) : XXXII.

DAVID M. et GUILLEMAIN J. - I963.
Intérêt du gamma-OH en anesthésie obstétricale (césariennes).
Ann. Anesth. Franç. , IV, I : I5 - I8.

DECROIX G. , PIQUET J.J. , DELAHAYE CH. et GREVITS A. - I964.
Intérêt et indications d'un nouvel anesthésique, le gamma-OH en O.R.L.
Ann. Anesth. Franç., V, 3 (analyse) : XXV.

DEVALDER M. -I964.
L'association du 4 -hydroxybutyrate de Na. et de la dextromoramide en chirurgie thoracique.
Thèse Lille I963 - Anesth. Analg., XXI, 3 (analyse) : 520.

DROUET J. et LABORIT H. - I962.
Réflexe monosynaptique et gamma hydroxybutyrate de Na.
Agressologie, III, 3 : 48I- 488.

DROUET J. et LABORIT H. - I963.
Action de l'ac. gamma-amino-butyrique et du gamma- hydroxybutyrate de Na sur le réflexe monosynaptique.
Agressologie , IV, 2 : I53 - I56.

FARIA - BLANC V. - I964.
Les problèmes anesthésiologiques dans les insuffisances hépatiques des syndrômes d'hypertension portale .
Journées d'hépatologie de Rabat- mars I964.

FEBVEY P., NELKEN S., MOTIN J. et FRANCOIS A.M. - I965.
A propos de l'emploi du 4 -OH - dans les anesthésies pour interventions césariennes.
Ann. Anesth. Franç. , VI, I : I23 - I34.

FISHBEIN W.N. et BESSMAN S.P. - I963.
Un nouveau métabolite cérébral avec des propriétés anesthésiques.
Agressologie , IV, 6 (analyse) : XXXIII.

GOISIS H., LAMI V. et CAVALLI P. - I965.
Résultat de nos expériences d'analgésie au gamma-OH durant l'accouchement.
Ann. Anesth. Franç., VI, I : II9 - I2I.

HEROLD M., KABACOFF O., GAUTIER E., MATHIAS G., BARRE N. et CAHN J. -I962.
Lipides, 4- hydroxybutyrate de sodium et fonction cardiaque.
Agressologie, III, 6 : 837 - 840.

HUGUENARD P. et DELIGNE P. - I965.
Note sur l'association Taractan-Palfium-Gamma-OH avec ventilation artificielle en neurochirurgie infantile.
Ann. Anesth. Franç., VI, 2 : 33I - 334.

LABORIT H., BUCHARD F, KIND A. et WEBER B. - I960.
Emploi du 4 hydroxybutyrate de Na. en anesthésie et réanimation.
Agressologie I, 5 : 549 - 560.

LABORIT H., JOUANY J.M. , GERARD J. et FABIANI F. - I960.
Résumé d'une étude expérimentale et clinique sur un substrat métabolique à action centrale inhibitrice, le 4 -OH de Na.
La Presse Médicale LXVIII, 5o : I867 - I869.

LABORIT G., KIND A. et REGIL - CARLOS (Léon de) - I96I.
220 cas d'anesthésie en neurochirurgie avec le 4-hydroxybutyrate de Na.
La Presse Médicale , LXIX, 27 : I2I6 - I2I7.

LABORIT G. - I96I.
Pharmacologie du gamma OH .
Agressologie III, I : 3 - 8 (Supplément)

LABORIT G., LARCAN A. et KIND A. - I963.
Etude électrocardiographique du 4 -hydroxybutyrate de Na.
Agressologie IV, I : 77 - 88.

LABORIT H. - I964.
Aspects physiopathologiques de l'anesthésie. Déductions obstétricales.
Bull. Féd.Soc.Gyn. Obst., XVI, 3 : 238 - 244.

LABORIT H. et WEBER B. - I965.
Essai d'interprétation du mode d'action métabolique de certains agents neurotropes : le gamma - hydroxybutyrate de Na.
Agressologie, VI, 2 : I69 - I73.

LAMARCHE M., ROYER R. et POUREL J. - I965.
Etude expérimentale de l'action du 4-OH sur les appareils cardio-vasculaires et respiratoires du cobaye.
Agressologie VI, I : 49 - 55.

LETERRIER F., BARON C., BRUE F., DELCAMBRE J.P. et LABORIT H.-I963.
Etude de nouvelles thérapeutiques des états de choc basées sur l'exploration physique et biologique des circulations hépatiques et rénales.
Agressologie, IV, 4 : 343 - 358.

MARTIN C. - I964.
Anesthésiologie et chirurgie oculaire. Intérêt du gamma-hydroxybutyrate de Na.
XIV° Congrès Fr. Anesth. (Nice) - Ann. Anesth. Franç., V, 3 : 499-502.

POUGETOUX J. - I965.
Note brève à propos de l'effet du 4 - hydroxybutyrate de Na. dans la turbulence nocturne.
Agressologie, VI, I (analyse) : XXIV.

POYARD C. - I963.
Le 4 - hydroxybutyrate de Na.
Encycl. med. chirurg. 36 - 305 - B IO.

REYNIER M., BROUSSOLLE B., DROUET J., DANOY B. et LABORIT H.-I962.
Effets comparés de perfusions de glucose seul et de glucose associé au 4 - hydroxybutyrate de Na avec ou sans carnitime sur la survie du Lapin soumis au jeûne.
Agressologie, III, 5 : 7II - 72I.

REYNIER M., ARDISSON H., DANOY B. et LABORIT H. - I962.
Variation du taux de K. plasmatique du sang conservé en présence de 4 - hydroxybutyrate de Na.
Agressologie, III, 6 : 843 - 848.

REYNIER M. - I963.
Action du 4 - hydroxybutyrate de Na. et de la cystéamine sur l'activité électrocardiographique chez la souris curarisée.
Agressologie IV, 3 : 245 - 250.
Action du 4 -hydroxybutyrate de Na. associé ou non à la carnitine sur la citrémie du Lapin.
id. : 25I - 255.

REYNIER M. - I963.
Effet de la carnitine associée au 4 - hydroxybutyrate de Na. sur le fonctionnement de l'oreillette isolée du Lapin en hypothermie.
Agressologie , IV, 4 : 45I - 453.

RICARDO SAMAYOA DE LEON Y CARLOS A. DE LEON REGIL - I963.
Un nuevo producto en anestéssiologia : el. 4 - hidroxibutirato de sodio. " Ensayo clinico en Ioo casos ".
Agressologie IV, 2 : I73.

ROSENGARTEN H. - I962.
Le gamma - hydroxybutyrate de Na. en chirurgie gériatrique.
Congrès de Vienne , I : 65 (I - 4).

ROSENGARTEN H. - I962.
Etude de quelques valeurs biologiques sériques au cours de l'anesthésie au gamma OH.
Agressologie, III, 6 : 849 - 855.

ROSENGARTEN H., LABORIT H. et WEBER B. - I963.
Diminution du taux de cholestérol sérique après administration intraveineuse de gamma - hydroxybutyrate de Na.
Agressologie, IV, 3 : 285 - 290.

ROSENGARTEN H. - I963.
Etude biologique du gamma - OH sur Ioo sujets chirurgicaux.
Ann. Anesth. Franç., IV, 4 (Résumé) :4I5.

SCHNEIDER J., THOMALSKE G. et TRAUTMANN P. - I963.
Le comportement électro-encéphalographique de l'homme et de l'animal soumis à l'action progressive du 4 - hydroxybutyrate de Na.
Agressologie, IV, I : 55 - 70.

SEEBACHER J. - I962.
Essai d'un nouveau narcotique : le 4 hydroxybutyrate de Na. en chirurgie générale.
Thèse Paris.

SIMON E., ROBERT CL. et ROUX CH. - I965.
A propos d'une méthode d'accouchement dirigé avec narcose et suppression totale de la douleur.
Agressologie, IV, I : 79 - 85.

VAN STEENBERGE A. - I964.
Le 4 -OH associé à l'anesthésie générale.
Acta Anaesthésiologica Belgica, XV, 2 : I24 - I34.

STREE J.C. - I963.
Emploi du 4 - hydroxybutyrate de Na en anesthésie neurochirurgicale
A propos de I270 cas.
Thèse de Paris.

SZANTO J., NAGY G. et STREHLINGER L. - I965.
Première utilisation du 4 - OH en chirurgie infantile .
Agressologie, VI, 2 : 2I5 - 22I.

THURIES J., BROSSARD P., FERRERIAA. et HENRY F.- 1965.
Anesthésie générale équilibrée par l'association de 4 - hydroxybutyrate de sodium, de déhydrobenzpéridol et de dextromoramide.
Cah. Anesth. XIII, 4 : 465 - 487.

THURIES J., DELEUZE R., DEROSIER J.P. et FOUCHER E. - 1966.
Intérêt du propanidide en anesthésie. - A propos de 360 observations.
Ann. Anesth. Franç. (sous presse).

TOUCHARD P. - 1964.
Anesthésie par gamma - OH - dans les césariennes.
Anesth. Analg. , XXI , 2 : 325 - 332.

TOURAINE J. - 1965.
Quelques indications du gamma - OH en particulier en chirurgie O.R.L.
XV° Congrès Fr. Anesth. (Toulouse) : 285.

VIROT G. - 1964.
L'anesthésie générale à l'hydroxybutyrate de Na en obstétrique et gynécologie.
Gaz. Méd. Franç. , LXXI , 4 : 764 - 767.

WEBER B. et BARON C. - 1965.
Considérations critiques sur la méthode du coeur suspendu à propos de l'action cardiovasculaire de 4 - hydroxybutyrate de Na.
Agressologie VI, I : 105 - 108.

WEBER B. - 1965.
4 - OH et sommeil.
La Presse Méd. , L XXIII, 24 (analyse) : 1443.-

BIBLIOGRAPHIE (Suite)

6 - HYDROXYDIONE

BONAFOS M., GRASSET D., BADOSA (Mme) et STOEBER M.-I964.
L'anesthésie générale en chirurgie urologique chez le vieillard - Intérêt de l'association hydroxydione - péthidine - diéthazine.-
Anest. Analg. (Par), XXI, 3 : 42I - 429.

BURSTEIN C.S. - I956.
Emploi du Viadril en anesthésie.-
Current. Res. Anesth., XXXV, sept.oct. : 476 - 482.

CAMPAN L., ESPAGNO M.Th., GARRIGUES G. - I956.
Notre expérience actuelle de l'hémisuccinate sodique de 2I - hydroxyprégnandione.-
Anest. Analg. (Par.), XIII, 4 : 656 - 666.

CAULIER C. - I959.
L'anesthésie stéroïde en chirurgie orthopédique majeure du vieillard.-
Thèse Lille.

CLAUSS E. - I965.
Etude clinique de l'anesthésie stéroïde en méthode rapide. Revue générale à propos de mille observations -
Thèse Strasbourg.

DELIGNE P. et DAVID M.- I956.
L'hydroxydione - Sodium (Viadril) - Essais cliniques en neuro-chirurgie.
Anest. Analg. (Par.), XIII, 4: 667 - 693

GALLEY H., LERMANN L.-H., I959.

New technic with hydroxydione. Expériences with Presuren.
British Medical Journal, Féb. 7 : 332 - 337.

HUGUENARD P. et KERN E.- I959.
Les anesthésiques intraveineux non-barbituriques.-
Anesth. Analg. (Par.) XVI, 5 : 883 - 906.

HUGUENARD P. et LABORIT H. I956.
Note préliminaire sur un stéroïde narcotique.
Le succinate sodique de 2I - hydroxyprégnandione.-
Anesth. Analg. (Par.) XIII, I : I65 - I84.

KERN E., I957.
Les indications particulières de l'anesthésie stéroïde.
Anesth. Analg. (Par.) XIV, 3 : 553 - 564.

KERN E., I957.
L'anesthésie stéroïde (Viadril).
Cahiers d'Anesth. IV, 7 : 557 - 576.

KERN E., I960.
La pratique de l'anesthésie stéroïde.
Cahiers d'Anesth. VII, 5 : 399 - 423.

LABORIT H., HUGUENARD P., DOUZON C., WEBER B. et GUILLARD R. - I956.
Etude physiologique et chimique d'un stéroïde anesthésique : le
succinate sodique de 2I - hydroxyprégnandione (Viadril).-
Archive Internationale de Pharmacodynamie, CVII, 2 : I59 - I77.

LEVY J.-I962.
Association hydroxydione - diéthazine - péthidine comme anesthésique
de base en chirurgie oto-rhino-laryngologique.-
Annales d'Oto-Rhino-Laryngologie, LXXIX, 6 : 42I - 426.

MARTIN R., LARCHER B. et LABRY M. - I96I.
L'anesthésie en chirurgie infantile. Intérêt de l'hydroxydione
dans l'anesthésie du nourrisson.
Rev. Agressologie, J.L. 2 : I55.

MINVIELLE et SOUFFRIN M.- I963.
A propos d'une nouvelle forme de l'hémisuccinate sodique de 2I - hydroxyprégnandione : " Le Viadril glycocolle ".
Son intérêt en anesthésiologie.-
Bordeaux chirurgical, fasc. 2 : 66 - 7o.

ROUET Ch. et VINCENT M.A.- I963
Chirurgie prostatique sous anesthésie stéroïde.
Cahiers d'Anesth. X, 5 : 54I - 553.

SCHNEIDER J. et BAUMGARTNER J. - I956.
Le sommeil au Viadril et son image électroencéphalographique.
Anesth. Analg. (Par.) XIII, 2 : 258 - 268.

STEDTFELD G. - I957.
Klinische Untersuchungen und Hormonanalysen bei Stéroïdnarkosen.-
Der Anaesthesist, VI, I : II3 - II4.

STEDFELD G.- I957.
Une anesthésie stéroïde améliorée ; ses propriétés, ses possibilités- Recherche Clinique, expérimentation chez l'animal.-
Der Anaesthesist, VI, 2 : I40 - I43.

THURIES J., LOUVET M., ESPINASSE A., BUSSENAULT J. - I962.
Etude clinique de 5oo anesthésies stéroïdes en méthode rapide.
Cahiers d'Anesthésiologie, IX, 4 : 349 - 388
et IX, 5 : 48I - 520.

THURIES J. - I963.
Manuel d'anesthésie du Médecin Commandant THURIES J.,
Fascicule V, chapitre I2 : 609 - 66I (Communication personnelle).

THURIES J, PIETRI J, PONCET M., BOUSQUET G. - I964
Nardo-analgésie par hydroxydione - dextromoramide dans les opérations césariennes.-
Annales de l'Anesthésiologie Franç. V, 3 : 469 - 479.

THURIES J., GUYON J., BROSSARD Ph., GOUZI J.L. - 1964 - 1965.
L'anesthésie dans la chirurgie des otites chroniques,
communication présentée aux Journées Lorraines d'O.R.L.
Nancy, 29 Mai 1964.
et Journal Franç. d'O.R.L. 1965, XIV, 5 : 467 - 483.

VINCENT - ESPINASSE J. - 1957.
L'anesthésie stéroïde en obstétrique.
Anesth. Analg. (Par.) XIV, 3 : 544

WEISS K.S., WALLACH S.- 1956
L'anesthésie par des stéroïdes en chirurgie de la tête et du cou.
Current Res. Anesth. XXXV : 507 - 552.

BIBLIOGRAPHIE (Suite)

7 - DIAZEPAM

BLONDEAU P. - I965.
Diazépam et anesthésie générale.
Cahiers d'Anesthésiologie, XIII,2 : 207 - 2I7.

DU CAILAR J., RIOUX J., BELLANGER A. et GROLLEAU D. -I964.
Utilisation du diazépam (Valium) en prémédication.
Ann. Anesth. Franç. V, 4 : 7o5 - 7o9.

DU CAILAR J., RIOUX J. et GROLLEAU D. - I964.
Utilisation en anesthésiologie d'un nouvel agent de la série de la benzodiazépine (Valium) -
XIV° Congrès d'Anesthésiologie - Réanimation (Nice)
Résumé des communications : 66 .

CAMPAN L. - I964.
Note sur le Diazépam en anesthésiologie.
Ann. Anesth. Franç. V, 4 : 7II è 720.

CAMPAN L. et ESPAGNO M.T. - I964.
Essai d'un neuroleptique nouveau, le diazépam en anesthésiologie.
XIV° Congrès Franç. d'Anesthésiologie Réanimation (Nice) -
Résumé des communications : 66.

DOUIT M. - I965.
Place du Valium dans les méthodes d'anesthésiologie moderne.
XV° Congrès Franç. Anesthésiologie Réanimation (Toulouse)
Résumé des communications : 273.

DOUIT M. - I965.
Place du diazépam injectable en anesthésie -
Thèse Paris.

ERNST M.J. - I964.
Essais d'un nouvel anxiolytique : le Valium.
Ann. Anesth. Franç. V, 3, analyse : XXVI.

HUGUENARD J. et MARCELIDON J.B. - 1964.
Deux indications particulières du diazépam injectable (induction de la neuroplégie - complément de l'analgésie périphérique)-
Ann. Anesth. Franç., V, 4 : 731 - 736.

JAQUENOUD P. - 1965.
Prémédication parentérale : le Valium.
XV° Congrès Franç. d'Anesth. Réanim. (Toulouse).
Résumé des communications : 271.

LARENG L. - 1965.
Le diazépam (Valium)
XV° Congrès - Franç. d'Anesth. Réanim. (Toulouse).
Rapport (supplément):1 - 4.

LENOT G. - 1964.
Note sur les effets protecteurs du diazépam.
Ann. Anesth. Franç. V, 4 : 727 - 729.

MASPOLI M. et GEMPERLE M. - 1965.
Le diazépam : son action sur la respiration.
XV° Congrès Franç. d'Anesth. Réanim. (Toulouse).
Résumé des communications : 269.

MATORRAS A. et AQUERRETA MTZ - LAGOS E. - 1964.
Neuroleptanalgésie avec Valium - Palfium.
Ann. Anesth. Franç. V, 4 : 721 - 726.

POMME B., PLANCHE R. et PETIT G. - 1965.
Le Valium (RO-5-2807 en perfusion dans les crises excito-confusionnelles aigües.
Ann. Anesth. Franç. VI , I : L (analyse)

RANDALL L.O., HEISE G.A., SCHALLEK W., BAGDON R.E. , BANZIGER R., BORIS A., MOE R.A., ABRAMS W.B. - 1961.
Pharmacological and clinical studies on Valium.
A new psychothérapeutic agent of the benzodiazepine class ;
Cur. Ther. Res., III , 9 : 045.25.

SANCHEZ, HERMANDEZ J.A. - I964.
Le RO-5-2807 (diazépam - Valium) en anesthésiologie.
Ann. Anesth. Franç. V, 4 : 699 - 703.

THURIES J., HANTZ E., BELLOGQ J., et PIETRI J. - I964.
Emploi du diazépam dans la conduite de l'accouchement.
Soc. Nat. de Gyn. Obst. Franç., groupement de Strasbourg, mars.

THURIES J. et PONCET M. - I964.
Etude clinique d'un nouveau tranquilisant : le diazépam ou RO-5-2807
(Valium) en médication préanesthésique.
Ann. Anesth. Franç., V, 2 : 389 - 394.

TOUCHARD P. - I965.
Contribution à l'étude du diazépam en anesthésiologie.
XV° Congrès Franç. d'Anesth. Réan. (Toulouse).
Résumé des communications : 269 - 27I.

BIBLIOGRAPHIE (Suite)

8- THIOPENTAL

ADAMS R.C. , LUNDY J.S. et SELDON T.H. - 1945.
Ten years of pentothal sodium intravenous anesthesia evaluation of his past, present and future.
Anesthésiology, VI : 239 - 245.

AMIOT L.G. - 1952.
Les progrès de l'anesthésie intra-veineuse.
Sem. Hôp. Paris, Sem. méd., XXVIII, 42 : 734 - 736.

BARTELS E.C. - 1949.
Basal metabolism testing under pentothal anesthesia.
J. Clin. Endocrinol., IX : 1190 - 1201.

BOLLMANN J.L., BROOKS L.M., FLOCK E.V. et LUNDY J.S. - 1950.
Temps de répartition tissulaire après administration intraveineuse unique de Pentothal sodique et de Pentothal S 35.
Anesthesiology, XI, I : I - 7.

BRAZIER M.A.B., HAMLIN H., DELGADO J.M.R. et CHAPMAN W.P. - 1956.
La persistance des effets du Pentothal sur l'encéphalogramme.
Anesthésiology, XVII, I : 95 - 102.

BUTLER T.C. - 1950.
Taux de pénétration des dérivés de l'acide barbiturique dans le cerveau.
J. Pharm. Exper. Ther., C : 141.

COLLINS V.J. - 1948.
Endotracheal anesthesia with sodium pentothal for maxillo-facial surgery.
Anesthesiology - IX : 62 - 72.

DELAHAYE G. - 1951.
A propos de l'anesthésie au Pentothal.
La Presse Médicale , LIX, 2 : 22.

DU BOUCHET N. et LE BRIGAND J. - 1957.
Anesthésie intraveineuse.
Anesthésie - Réanimation - Volume I. Ed. Med. Flammarion - : 404 -446.

DUNDEE J.W. - 1952.
La narcose au Pentothal en cas de dyshépatie.
Brit. J. Anaesth. , XXXIV , 2 : 81.

DUNDEE J.W. - 1954.
L'influence du poids du corps, du sexe et de l'âge sur le dosage du Pentothal.
Brit. J. Anaesth., XXVI, 3 : 81.

EDWARDS G., MORTON J., PASK E.A. et WYLIE - 1956.
Décés et anesthésie.
Anaesthesia, XI, 3 : 204 - 205.

ETSTEN B. et HIMWICH H.E. - 1948.
Management of anoxia during pentothal anesthesia.
Ann. J. Surg., LXXVI : 268 - 271.

EXLEY K.A. - 1954.
Dépression des ganglions autonomes par les barbituriques.
Brit. J. Pharm., IX : 170.

FRASER R.J. et KRAFT K.A. - 1948.
Pentothal - procaïne analgesia.
Anesth. and Anal., XXVII : 282 - 286.

GUSTAFSON G.W. et GARDINER S.H. - 1949.
Use of pentothal sodium anesthesia for cesarean sections.
Ann. J. Obst. and Gynec., L VIII : 246 - 257.

GUY P. - 1950.
Notes pratiques sur l'anesthésie barbiturique au cours des laparotomies.
Anesth. et Analg. , VII : 43 - 47.

HELRICH M. - I956.
Action des opiacés sur la réaction respiratoire de l'homme au Pentothal.
Anesthesiology, XVII, 3 : 459 - 467.

JAQUENOUD P. - I953.
Observations sur le sel sodique d'éthyl-I-butyl-ethyl-thiomalonylurée.
Anesth. Analg., X , 4 : 5I8.

KERN E. - I954.
Données nouvelles sur l'anesthésie barbiturique.
Cahiers Anesth. I , 7 : I - I8.

KERN E. -
Anesthésie intra-veineuse.
Encyclopédie Méd. Chirurg.36.305 AIO : I - IO.

LEMERE F., BERARD W. et O'HOLLAREN - I952.
Les réactions au Pentothal et leur traitement par l'A.C.T.H.
Anesthesiology , XIII, I : 86 - 89.

LEVY J. - I956.
Durée d'action de quelques barbituriques et thiobarbituriques et leur métabolisme.
Acta. de l'Institut d'Anesthésiologie , IV, I33 - I5I.

MEYERS F.H. et PEOPLES D. - I954.
Le rôle positif du foie dans le métabolisme rapide du Thiopental.
Anesthésiology, XV, 2: I46 - I49.

RICHARDS K.R. et TAYLOR J.D. - I956.
Quelques facteurs influençant la diffusion, le métabolisme et l'action des barbituriques.
Anesthésiology - XVII , 3 : 4I4 - 458.

SHIDEMAN F.E. , KELLY A.R. et ADAMS B.J. - I947.
Role of liver in detoxication of thiopental (pentothal) and two other thiobarbiturates.
J. Pharmacol. and Expert. Therap., LXXXXI : 33I - 339.

SWANSON E.F. , MUELLER L.B. , HENDERSON F. et CHEN K. - I950.
Pharmacologie des acides spiro-barbituriques et des acides spiro-thio-barbituriques.
Current. Res. Anesth. , XXIX , 2 : 89 - 96.

TILKIN L. - I95I.
Médical contraindications to use of sodium pentothal for narcosynthèsis.
Dis. Nerv. System. XII : 57 - 6I.

THURIES J. - I966.
Déflation de la narcose barbiturique.
Anesth. Analg. sous presse.

VALLETTA J. - I954.
Un accident grave par sous-dosage anesthésique.
Cahiers Anesth., II , 3 : 254.

VOURC'H G. - I957.
Essais cliniques sur un nouvel antidote des barbituriques (Mégimide).
Cahiers Anesth. , IV , 7 : 6I3 - 638.

WILSON J.R. - I946.
Case of cerebral anoxoemia occuring as result of anoxia during administration of sodium pentothal.
Brit. Dent. J., LXXX : 22 - 23.

BIBLIOGRAPHIE (Suite)

9 - NEUROLEPTANALGESIE

BOISSIER J.R. , SIMON P., VIARS P. et COUTINHO R.A. - 1965.
Tentative de justification expérimentale de la neuroleptanalgésie : étude chez l'animal des effets de quelques associations neuroleptique-analgésique central.
XV° Congrès d'Anesth. Franç. (Toulouse) - Résumé rapport : 273.

BOISSON P. - 1962.
Notes sur l'incidence respiratoire dans notre expérience en matière de neuroleptanalgésie.
Agressologie, III, sp : 65 - 66.

BORENTSTEIN P. et BLES G. - 1964.
Le traitement des troubles provoqués par les neuroleptiques.
Cahiers d'Anesth. , XII, 6 : 701.

CAHN J. , HEROLD M., MATHIAS G., BARRE N. et GAUTIER E. - 1963.
Modifications humorales et hépatiques sous l'action de différents types d'anesthésie.
Ann. Anesth. Franç., IV, 4 : 417 -421.

DU CAILAR J. - 1962.
La protection dans l'ataralgésie.
Agresologie , III, sp : 45 - 47.

DE CASTRO J. et MUNDELEER P. - 1959.
Anesthésie sans barbituriques : neuroleptanalgésie.
Anesth. Anal., XVI, 5 : 1022 - 1056.

DE CASTRO J. et DUPONT M. - 1962.
Pharmacologie comparée de quelques neuropsychotropes - Incidences cliniques.
Agressologie , III, sp. : 79 - 83.

DE CASTRO J., MUNDELEER P. et BAUDUIN T. - 1964.
Evaluation critique de la ventilation et de l'équilibre acide-base sous neuroleptanalgésie.
Ann. Anesth. Franç. , V, 3 : 425 - 436.

CHOPIN J. et REGENT M. - 1963.
Note sur l'utilité et la necessité des neuroplégiques associés aux analgésiques en chirurgie.
Ann. Anesth. Franç., IV, I : 51 - 53.

COULHON H., PREVOT P. et DELAHAYE - PLOUVIER G. - 1966.
Une technique d'anesthésie en bronchoscopie.
Anesth. Analg., XXIII, I : 115 - 120.

CREMONESI E. - 1965.
Contribution à l'étude de la neuroleptanalgésie type II.
Thèse São Paulo- Anesth. Analg., XXII, 2 (analyse) : 374.

DELARUELLE J. et MARQUET J. - 1966.
La Narco-Neuroleptanalgésie en oto-rhino-laryngologie.
Anesth. Analg., XXIII, I : 133 - 149.

DOBKIN A.B., LEE P.K.Y. et BYLES P.H. - 1965.
Neuroleptanalgésies combinées au protoxyde d'azote.
Ann. Anesth. Franç., VI, 2 (analyse) : LV; et Agressologie, VI, 2 (analyse) : LIII.

DURLACH J. , RIPS R. , PENOT J.C. , GALLI A. et MOLLET M. - 1962.
Etude expérimentale et clinique des troubles du métabolisme de l'eau et du K au cours de traitements neuroleptiques.
Anesth. Analg. XIX, 3 : 563- 574.

GEMPERLE M. - 1965.
Diminution de la consommation d'oxygène par neuroleptanalgésie.
Ann. Anesth. Franç. , VI , I : 69 - 73.

GROBGLAS A. - 1962.
La neuroleptanalgésie.
Rev. Pratricien , XII, 18 : 1966 - 1970.

HERNANDEZ SANCHEZ J.A. - 1964.
Neuroleptanalgésie;
Ann. Anesth. Franç., V, 3 : 459 - 462.

HUGUENARD P. - 1962.
Discussion sur"l'anesthésie vigile " - Val de grâce .
Agressologie , III, sp : 143 - 145.

JANSSEN C. -
Pratique de la neuroleptanalgésie.
Laboratoires Janssen, - Plaquette : I - 20.

KAPFERER J.M. - 1962.
Erfahrungen mit der " Neuroleptanalgésie ".
Agressologie , III , sp : 49 - 53.

LABORIT H. - 1963.
Essai de groupement biologique des drogues psychotropes.
Ann. Anesth. Franç., IV, 2 (analyse) : XXI.

LARENG L., RIEUNAU -SERRA J. et GOLDBERGER E. - 1964.
La sensibilité des malades aux médicaments : à propos d'une observation de prémédication intra-veineuse.
Anesth. Analg. , XXI, 3 : 465 - 471.

LEAR E. -, SUNTAY R., FISCH H.J., CHIRON A.E. et PALLIN I.M. - 1964.
Les drogues ataraxiques dans la médication pré-anesthésique -
Etude à l'aveugle sur 1852 cas.
Ann. Anesth. Franç., V, 2 (analyse) : XXXI.

LEVASSEUR M. - 1965.
Contribution à l'étude de la neuroleptanalgésie par l'association :
Dropéridol - Phénopéridine.
Thèse Paris - : I - 59.

LEYRIE J. - 1961
Contribution à l'étude discriminative au Laboratoire et en clinique des neuroleptiques et tranquillisants.
Thèse Lyon.

MATORRAS A.A. et NALDA FELIPE M.A. - 1964.
L'élimination urinaire sous neuroleptanalgésie. Incidences de quelques facteurs particuliers.
Ann. Anesth. Franç., V, 3 : 453 - 457.

MATORRAS A.A. et AQUERRETA MTZ - LAGOS E. - 1964.
Neuroleptanalgésie avec Valium - Palfium.
Ann. Anesth. Franç. , V, 4 - : 721 - 726.

MICHEL B. - 1965.
Les fuites potassiques à l'hôpital psychiatrique.
Ann. Anesth. Franç. , VI, I : L.

MOLHANT H. - 1963.
Le rôle et l'importance des nouveaux médicaments psychotropes dans le traitement des psycho-névroses.
Ann. Anesth. Franç. IV, 2 (analyse) : XXI.

MONNEROT E., CHABERT G. et BARRE R. - 1963.
L'éventail thérapeutique. Un correcteur des neuroleptiques : le R 381 - 382 (Cafilon).
Ann. Anesth. Franç. , IV, I : XXII.

MUNDELEER P. et DE CASTRO G. - 1962.
La neuroleptanalgésie.
Cahiers d'Anesth., X, I: 23 - 55.

MUNDELEER P. - 1962.
Contrôle de la profondeur de la neuroleptanalgésie.
Agressologie , III, sp : 67 - 71.

NALDA FELIPE M.A. et AGUADO MATORRAS A. - 1964.
Etat actuel de la neuroleptanalgésie en Espagne.
Nos résultats avec cette technique.
Ann. Anesth. Franç., V, 3 : 421 - 424.

NILSSON E. - 1962.
La neuroleptanalgésie en chirurgie gériatrique.
Congrès de Vienne , I : 73 (I - 4).

NILSSON E. - 1962.
Quelques problèmes d'actualité de neuropharmacologie et d'anesthésie.
Congrès de Vienne - Journées de perfectionnement : 10 (I-9).

PALOS - 1962.
La déconnection neuro-végétative . Différents points de vue et expériences.
Congrès de Vienne , II (I - 2).

PRUNIER R. - 1964.
La " narco-loco-ataralgésie " pour la grande chirurgie O.R.L. chez l'alcoolique.
Ann. Anesth. Franç. , V, I : 45 - 46.

ROSENGARTEN H. - 1962.
Administration des neuroplégiques chez les brûlés graves.
Agressologie , III, 3 : 523 - 540.

SIMON E. - 1962.
De l'anesthésie générale à la neuroleptanalgésie.- Evolution sur une série de 650 observations en neurochirurgie.
Agressologie III , 4 : 615 - 621.

VAN STEEGER C. - 1962.
La neuroleptanalgésie et l'excitabilité neuro-musculaire.
Agressologie , III, sp. : 73 - 76.

STUMPFF CH.
Résultats récents dans le domaine de la neuropharmacologie.
Congrès de Vienne - Journées de perfectionnement : 9 (I-I2).

THURIES J., GUYON J., MIECH G. et BOUSQUET G. - I964.
La bronchoscopie sous neuroleptanalgésie par haloanisone - dextromoramide - Etude clinique à propos de I64 bronchoscopies.
Ann. Anesth. Franç., V, 3 : 48I - 487.

VOURC'H G. - I965.
Mode d'action et classification des agents antihypertenseurs (I.M.A.O. et phénothiazines).
Cahiers d'Anesth. , XIII, 2 ; I7I - 205.

TABLE DES MATIERES

Intérêt de l'association dextromoramide - déhydrobenzpéridol dans l'anesthésie générale chirurgicale.

I) Introduction - Evolution de l'anesthésie générale pages I-I2

II) Pharmacologie de la dextromoramide pages I3-40

III) Pharmacologie du déhydrobenzpéridol pages 4I-67

IV) Etude statistique de I35o anesthésies générales chirurgicales équilibrées par le mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol pages 68-I25

V) Formes cliniques des anesthésies équilibrées par le mélange de dextromoramide et de déhydrobenzpéridol pages I26-I59

VI) Conclusion pages I6o-I63

VII) Liste des abréviations et des synonymes usuels pages I64-I65

VIII) Bibliographie

- Dextromoramide pages I66-I72
- Déhydrobenzpéridol pages I73-I77
- Halothane pages I78-I88
- Méthoxyflurane pages I89-I92
- 4-hydroxybutyrate de Na. pages I93-20I
- Hydroxydione pages 202-205
- Diazépam pages 206-208
- Thiopental pages 209-2I2
- Neuroleptanalgésie pages 2I3-2I8

IX) Table des matières pages 2I9.